

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.11/13-036.22-02

С. К. Малютина, Г. И. Симонова, В. В. Гафаров, Е. Г. Вережкин

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВКЛАДА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Целью исследования явилось изучение вклада артериальной гипертензии (АГ) в 9-летний риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Показатели артериального давления были оценены среди участников 3 популяционных скринингов в рамках проекта MONICA в Новосибирске. Период когортного наблюдения составил в среднем 9,5 лет для мужчин (4897 чел.) и 8,4 года – для женщин (3268 чел.). В качестве конечных точек регистрировали инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и “всех причин”. АГ, независимо от других факторов, увеличивала относительный риск (RR) смерти от ССЗ в 2,2 раза среди мужчин и женщин. RR развития ИМ составил в гипертензивных когортах 2,6 (95% CI 1,4–4,7) и 1,6 (0,6–4,3), риск МИ – 2,9 (1,4–5,8) и 4,6 (1,8–11,7) для мужчин и женщин соответственно. Сильный независимый вклад АГ в риск развития ССЗ, полученный в сибирской популяции, отличной от популяций, ранее изученных в проспективных проектах, подтверждает каузативный характер связи АГ с развитием ССЗ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, когортное исследование

Значимость проблемы артериальной гипертензии (АГ) на сегодня очевидна и связана с ее высокой распространенностью и серьезным прогностическим значением. В проспективных и интервенционных исследованиях продемонстрированы ассоциации повышенного артериального давления (АД) с риском основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – мозгового инсульта (МИ), ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности, почечных осложнений и риском кардиоваскулярной смерти [1, 5, 9, 11, 13, 14]. В то же время уровни относительного риска развития ССЗ при повышенном АД различаются в зависимости от возраста, пола, срока наблюдения; профили предикторов риска ИБС и мозгового инсульта имеют свои особенности; не получили полного объяснения различные коэффициенты риска, ассоциированного с уровнем артериального давления, в когортных и интервенционных исследованиях.

На этом основании целью настоящей работы явилось изучение вклада артериальной гипертензии в индивидуальный риск развития ССЗ в городской сибирской популяции.

Следует отметить, что высокие уровни заболеваемости и смертности от ССЗ в Новосибирске и выраженный негативный тренд в начале 90-х годов [4] соответствовали общероссийским и определили Новосибирскую популяцию как популяцию “высокого риска”. В таких условиях анализ вклада артериальной гипертензии как одного из лидирую-

щих факторов риска ССЗ [2, 3] особенно актуален и направлен на определение приоритетных направлений вмешательства.

Методика. Оценка уровней АД в популяции проводилась в рамках выполнения проекта ВОЗ MONICA (мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих факторов). Новосибирский центр включился в проект ВОЗ MONICA в 1983 г. (принципиальный исследователь – академик РАМН – Никитин Ю.П.).

Популяционные скринирующие исследования в Новосибирске были проведены трижды: в 1985–86 гг., 1988–89 гг. и 1994–95 гг. Репрезентативные выборки были сформированы на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Первое скринирующее обследование проводилось в трех районах города, последующие скрининги – в двух (Октябрьском и Кировском) районах. Всего в этих двух районах было обследовано в 1985–86 гг. 3176 мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет; в 1988–89 гг. – 3387 человек; в 1994–95 гг. – 3273 человека. Отклик составлял от 71,2 до 73,1%. Обследование выполнялось эпидемиологическими методами и включало оценку социально-демографических данных; опрос о привычке курения; измерение артериального давления; антропометрию; определение содержания липидов крови; запись и оценку ЭКГ; опрос на выявление стенокардии напряжения по Rose и др.

Методики скрининга были стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта MONICA. Выясняли информированность участника скрининга о повышении АД и учитывали прием гипотензивных препаратов в течение двух недель до обследования. Для характеристики артериальной гипертензии использовали два подхода:

1. Повышенными цифрами АД считали АД систолическое (АДС) ≥ 160 мм рт. ст. и/или АД диастолическое (АДД) ≥ 95 мм рт.ст., принятые ранее для популяционных исследований (WHO Technical Report Series, 1959–1996) и для межпопуляционных сопоставлений в рамках проекта ВОЗ MONICA;

2. Оценивали АГ, используя современную классификацию ВОЗ/МОАГ, 1999 г., по критерию АДС ≥ 140 мм рт. ст. и/или АДД ≥ 90 мм рт. ст.

Для дальнейшего анализа в группу “артериальная гипертензия” включались категории лиц с повышенным АД и/или получавших гипотензивное лечение в течение 2 предшествующих недель.

В когортный анализ были включены все участники 1-го и 2-го скринингов, а также ранее обследованная выборка мужчин 25–64 лет, участников “пилотного” скрининга 1983–84 гг. (1214 чел.). В целом, когортное наблюдение включало 8165 человек (4897 мужчин и 3268 женщин). Период наблюдения составил для мужчин от 7 до 12 лет (в среднем – 9,5 лет наблюдения), для женщин – от 7 до 10 лет (в среднем – 8,4 года). В исследовании выделяли следующие “конечные точки”:

1. Инфаркт миокарда (ИМ)–(код 410, МКБ-9);
2. Фатальный инфаркт миокарда (410);
3. Мозговой инсульт (430–434, 436);
4. Фатальный мозговой инсульт (430–434, 436);
5. Смертельные случаи сердечно-сосудистых заболеваний (390–459);
6. Смерть от “всех причин”.

Выборка случаев ИМ, МИ, согласно критериям ВОЗ, и выборка случаев смерти были произведены на основе данных регистров ИМ, МИ и регистра смертности за период 1983–1994 гг.

Когортный анализ проводили на основе функции пропорционального риска (Cox regression) в серии одновариантных и мультивариантных моделей. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS (9,0 версия).

Результаты. Уровни артериального давления и артериальная гипертензия в Новосибирской популяции.

Распределение показателей АДС, АДД носило нормальный характер для мужчин и женщин целевой популяции. Среднее значение АДС в мужской популяции 25–64 лет составило $132,8 \pm 0,3$ мм рт. Ст., среднее значение АДД – $87,9 \pm 0,2$ мм рт. ст. В женской популяции 25–64 лет средние показатели АДС и АДД были достоверно ниже, чем у муж-

чин: АДС=131,9 мм рт. ст. ($p < 0,05$), АДД=86,0 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Дисперсия распределения АД систолического среди женщин была несколько выше, чем в мужской популяции, что говорит о большем разнообразии показателей АДС у женщин.

Показатели артериального давления у мужчин и женщин для трех скринингов представлены в табл. За период наблюдения между 2-ым и 3-им скринингами было отмечено снижение АД диастолического на 1,5–2 мм рт. ст. ($p < 0,001$) в мужской и женской популяциях, что, однако, не повлияло на изменение распространенности артериальной гипертензии.

Распространенность артериальной гипертензии (по критерию $\geq 160/95$ мм рт. Ст.) составляла по данным 1-го скрининга 29,4% и 29,8% у мужчин и женщин; на 2-ом скрининге – 32,9% и 33,7%; на 3-ем скрининге – 27,8% и 30,8% ($p_{1-3} > 0,05$). По современным критериям ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) частота АГ в Новосибирске в период 1985–1995 гг. среди мужчин и женщин 25–64 лет составляла в среднем 50%.

При сопоставлении с другими центрами проекта MONICA отмечено, что уровни АДС для мужчин и женщин Новосибирской популяции в возрасте 35–64 лет занимали срединную позицию на период середины 80-х годов, а по АД диастолическому – находились среди центров с наиболее высокими показателями (Финляндия, Франция, Польша, Восточная Германия, Россия) [15]. По частоте артериальной гипертензии Новосибирская популяция занимала одну из лидирующих позиций как для мужчин (вместе с Московской популяцией и центрами из Финляндии, Франции, Польши, Восточной Германии), так и для женщин (вместе с центрами из России – Москва; Финляндии, Мальты, Германии) [15].

Вклад артериального давления и артериальной гипертензии в риск ССЗ в Новосибирской популяции.

Проспективная оценка показала, что артериальная гипертензия в Новосибирской популяции имеет прямую сильную и независимую ассоциацию с риском заболеваемости инфарктом миокарда, мозговым инсультом, смертностью от ССЗ и от “всех причин” (рис.).

Относительный риск 9-летней заболеваемости ИМ в гипертензивных когортах мужчин был в 2,6 раза выше, чем у нормотоников ($p = 0,002$), и имел отчетливую тенденцию к повышению у женщин ($RR = 1,6$; $p = 0,3$), а риск заболеваемости мозговым инсультом за 9 лет возрос в 2,9 ($p = 0,003$) и 4,6 раза ($p = 0,001$) соответственно.

Количественные уровни относительного риска ИБС и мозгового инсульта при гипертензии в Новосибирской популяции близки к данным, полученным в крупных когортных исследованиях [7, 9, 10, 13, 14]. Показатели 12-летнего риска смертности от ИБС в исследовании MRFIT были в 3 и в 2,4 раза выше в верхних квинтилях распределения

Таблица

Средние показатели артериального давления в мужской и женской популяции Новосибирска в возрасте 25–64 лет (данные 1, 2, 3 скринингов, два района)

| Пол | АД | Возрастная группа | 1 скрининг | | | 2 скрининг | | | 3 скрининг | | | P _{I-II} | P _{II-III} | P _{I-III} |
|---------|----------------|-------------------|------------|------------|----------------|------------|------------|---------------|------------|------------|---------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| | | | n | M (95% CI) | | n | M (95% CI) | | n | M (95% CI) | | | | |
| Мужчины | Систолическое | 25–34 | 385 | 126,5 | (125,0–128,0) | 454 | 126,6 | (125,4–127,2) | 390 | 123,9 | (122,7–125,1) | NS | <0,01 | <0,05 |
| | | 35–44 | 406 | 128,3 | (126,8–129,5) | 395 | 131,0*** | (129,5–132,5) | 385 | 126,7* | (124,9–128,3) | <0,05 | <0,001 | NS |
| | | 45–54 | 396 | 133,2*** | (131,3–135,1) | 441 | 136,1*** | (134,5–137,7) | 402 | 132,5*** | (130,6+134,4) | <0,05 | <0,01 | NS |
| | | 55–64 | 386 | 142,4*** | (140,1–144,7) | 431 | 140,1*** | (138,4–141,8) | 425 | 144,7*** | (141,0–148,4) | NS | <0,01 | NS |
| | | 25–64 | 1573 | 132,5 | (131,5–133,5) | 1721 | 133,4 | (132,6–134,2) | 1602 | 132,2 | (131,2–133,2) | NS | NS | NS |
| | Диастолическое | 25–34 | 385 | 84,2 | (83,1–85,3) | 454 | 83,8 | (82,9–84,7) | 390 | 82,3 | (81,2–83,4) | NS | <0,05 | <0,05 |
| | | 35–44 | 406 | 87,1*** | (86,0–88,2) | 395 | 89,5*** | (88,3–90,7) | 385 | 85,0*** | (83,8–86,0) | <0,01 | <0,001 | <0,01 |
| | | 45–54 | 396 | 89,4** | (88,1–90,7) | 441 | 91,9** | (90,7–93,1) | 402 | 88,2*** | (87,0–89,3) | <0,01 | <0,001 | NS |
| | | 55–64 | 386 | 90,4 | (89,1–91,7) | 431 | 92,7 | (91,6–93,8) | 425 | 89,4 | (88,2–90,6) | <0,01 | <0,001 | NS |
| | | 25–64 | 1573 | 87,8 | (87,2–88,4) | 1721 | 89,4 | (88,8–90,0) | 1602 | 86,3 | (85,7–86,9) | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Женщины | Систолическое | 25–34 | 391 | 117,0 | (115,7–118,3) | 399 | 119,6 | (118,4–120,8) | 400 | 116,4 | (115,2–117,6) | <0,01 | <0,001 | NS |
| | | 35–44 | 416 | 124,7*** | (123,6–126,4) | 440 | 125,7*** | (124,4–127,0) | 401 | 123,1*** | (121,4–124,8) | NS | <0,05 | NS |
| | | 45–54 | 393 | 136,7*** | (134,4–139,0) | 421 | 134,8*** | (133,2–136,3) | 433 | 135,6*** | (133,5–137,5) | NS | NS | NS |
| | | 55–64 | 403 | 151,4 | (148,9–153,9) | 406 | 147,1*** | (145,3–148,9) | 429 | 148,9*** | (146,5–151,3) | <0,01 | NS | NS |
| | | 25–64 | 1603 | 132,5 | (131,3–133,7) | 1666 | 131,7 | (130,8–132,6) | 1663 | 131,4 | (130,3–132,5) | NS | NS | NS |
| | Диастолическое | 25–34 | 391 | 78,2 | (77,3–79,1) | 399 | 80,4 | (79,5–81,3) | 400 | 76,7 | (75,8–77,6) | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | | 35–44 | 416 | 83,7*** | (82,6–84,8) | 440 | 86,3*** | (85,3–87,3) | 401 | 81,8*** | (80,7–82,9) | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | | 45–54 | 393 | 89,8*** | (88,4–91,2) | 421 | 90,7*** | (89,5–91,9) | 433 | 85,9*** | (84,7–86,9) | NS | <0,001 | <0,001 |
| | | 55–64 | 403 | 91,8*** | (90,6–93,1) | 406 | 95,0*** | (93,8–96,2) | 429 | 91,4*** | (90,2–92,7) | <0,001 | <0,001 | NS |
| | | 25–64 | 1603 | 85,9 | (85,3–86,6) | 1666 | 88,1 | (87,5–88,7) | 1663 | 84,1 | (83,5–84,7) | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Примечание. АД – артериальное давление. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – по возрастным группам (соответственно предыдущей).

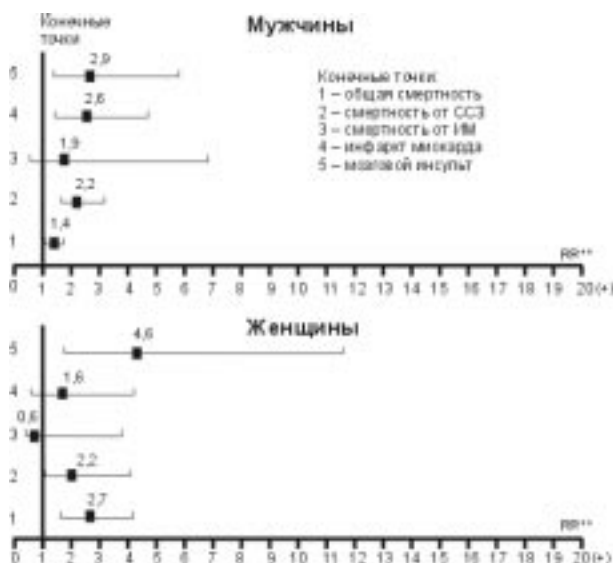


Рис. 9-летний риск сердечно-сосудистых событий и смертности при артериальной гипертензии (мужская и женская популяции Новосибирска в возрасте 25–64 лет*.

* – мультивариантная модель пропорционального риска Cox, ** – RR – относительный риск

АДС и АДД (против нижних) для мужчин 35–57 лет [9]. По данным Аугсбургского когортного исследования относительный риск (RR) заболеваемости ИМ среди мужчин 45–64 лет с гипертензией составил 2,0 (95% CI 1,2–3,5) за 8 лет наблюдения [7].

Превалирование показателей относительного риска инсульта над риском ИБС у лиц с АГ в Новосибирске также соответствует мультипопуляционным данным [8, 13] и оценкам в клинических трайлах [6, 11, 12].

Результаты мета-анализа крупных проспективных исследований (MRFIT, Framingham, Whithall study, Puerto Rico study, Honolulu Heart Program, Lipid Research Clinic Program, CHA, Western Electric study, People's Gas study) с учетом коррекции на регрессию к среднему установили, что в верхней из 5 страт АДД происходит увеличение риска развития ИБС в 5–6 раз при увеличении риска мозгового инсульта в 10–12 раз [8]. Следует учесть, что в мета-анализ были включены исследования, выполненные на популяциях в Северной Америке, Европе, Пуэрто-Рико, Гавайях; возрастной диапазон составил от 25 до 84 лет; включены как мужские, так и женские когорты; в качестве конечных точек включена как заболеваемость ИБС и МИ, так и смертность. Тем не менее результаты не показали существенной гетерогенности, что подтверждает интегральный характер зависимости и каузативную связь АГ–ИБС и АГ–МИ. Исследуемая нами сибирская городская популяция отличается от вышеперечисленных этнически, по климатогеографическим условиям, социально-культурным характеристикам, а также по уровням заболе-

ваемости и смертности. Результаты, полученные для сибирской популяции, соответственно, служат дополнительным подтверждением причинного вклада АГ в развитие ССЗ.

Риск сердечно-сосудистой смертности в Новосибирске для гипертензивной когорты (независимо от других факторов риска) составил 2,2 среди мужчин и женщин, риск смертности от “всех причин” – 1,4 (95% CI 1,1–1,7) для мужчин и 2,7 (95% CI 1,7–4,3) – для женщин.

Уровни показателей риска смертности от всех ССЗ и “всех причин” в нашем анализе соответствовали ожидаемым (на основе литературных данных). В частности, в исследовании MRFIT прирост АДС на 20 мм рт. ст. увеличивал риск общей смертности до 1,36; прирост на 40 мм рт. ст. – до 1,85 [13]. RR общей смертности при гипертензии составил 2,1–2,0 у мужчин и женщин в Аугсбургском когортном исследовании [7].

Большой вклад гипертензии в риск общей смертности для женщин в Новосибирской популяции объясняется в 1,5 раза более высокой пропорцией сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин смертности у женщин (74% против 57% у мужчин, по данным 1995 г.) [4] при одинаковом вкладе гипертензии в риск смертности от ССЗ для обоих полов (RR = 2,2).

Заключение. За период 1985–1995 гг. в мужской и женской популяциях Новосибирска в возрасте 25–64 лет произошло незначительное снижение уровня диастолического артериального давления среди мужчин и женщин с сохранением высокой распространенности артериальной гипертензии – до 50% (по современным критериям ВОЗ/МОАГ, 1999).

Согласно когортным оценкам, в Новосибирской популяции артериальная гипертензия независимо увеличивает 9-летний риск развития инфаркта миокарда в 2,6 раза у мужчин и в 1,6 раза – у женщин; мозгового инсульта – в 3 раза у мужчин и 4,6 раза – у женщин; риск смертности от ССЗ – в 2,2 раза в обеих половых группах.

С учетом высокой распространенности и коэффициентов относительного риска ССЗ снижение уровней АД является одним из приоритетных направлений профилактики этих заболеваний на популяционном уровне в Новосибирске.

PROSPECTIVE STUDY OF HYPERTENSION IMPACT ON THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS

S.K. Malyutina, G.I. Simonova, V.V. Gafarov, Eu.G. Veryovkin

Objective of the study was to assess the impact of hypertension (HT) on CVD incidence and mortality. The level of blood pressure was monitored within the three population surveys in the frame of Siberian MONICA. The cohorts of 4897 men and 3268 women aged 25–64 were followed-up during on the average 9,5 and 8,4 years respectively. Acute myocardial infarction (MI), acute stroke (STR) events and

CVD deaths were registered for end points. HT independently increased the 9-year risk of CVD mortality more than two times both in men and women. Relative risk (RR) for MI incidence in hypertensives was obtained of 2,6 (95% CI 1,4; 4,7) and 1,6 (95% CI 0,6; 4,3), for stroke incidence – of 2,9 (95% CI 1,4; 5,8) and 4,6 (95% CI 1,8; 11,7) in men and women respectively. The strong independent HT impact on risk of CVD incidence and mortality in Siberian cohorts, consistent with the data from heterogeneous populations, supports the concept of causal effect of elevated BP on main CVD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуковский Г.С., Варламова Т.А., Константинов В.В. и др. Закономерности формирования динамики и территориальных различий эпидемиологической ситуации в отношении ишемической болезни сердца // Кардиология. 1996. № 3. С. 8–18.
2. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов // Кардиология. 2001. № 4. С. 39–44.
3. Никитин Ю. П. Артериальная гипертония у жителей Сибири // ТОП-медицина. 1999. № 5. С. 22–24.
4. Симонова Г.И. Хронические неинфекционные заболевания в Сибири: смертность, заболеваемость, профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998. 50 с.
5. Шестов Д.Б., Деев А.Д., Жуковский Г.С. Итоги 7-летнего проспективного изучения смертности в выборочных группах мужчин в Москве и Ленинграде // Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. Климова А.Н. Л.: Медицина, 1989. С. 111–126.
6. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // Lancet. 1990. Vol. 335. P. 827–838.
7. Keil U., Liese A.D., Hense H.-W. et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany // Eur. Heart J. 1998. Vol. 19. P. 1197–1207.
8. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet. 1990. Vol. 335. P. 765–774.
9. Neaton J.D., Wentworth D. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial research group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men // Arch. Intern. Med. 1992. Vol. 152. P. 56–64.
10. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project // J. Chronic. Dis. 1978. Vol. 31. P. 201–306.
11. Psaty B.M., Smith N.L. and Siscovick D.S. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systemic review and meta-analysis // JAMA. 1997. Vol. 277. P. 739–745.
12. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 865–872.
13. Stamler J., Stamler R. Neaton J.D. Blood pressure systolic and diastolic, and cardiovascular risks // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 11. P. 598–615.
14. Wilson P.V., Anderson K.M. and Castelli W.P. Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: the Framingham Offspring Study // Am. J. Med. 1991. Vol. 90. P. 11–16.
15. Wolf H.K., Tuomilehto J., Kuulasmaa K. et al. Blood pressure level in the 41 populations of the WHO MONICA Project // J. Hum. Hypertens. 1997. Vol. 11. P. 733–742.