Частота и характеристики фенотипов артериального давления у больных с артериальной гипертонией и хроническими болезнями органов дыхания
(исследование данных амбулаторной практики кардиолога)

Армине Сарибековна Курехян*, Марина Игоревна Смирнова, Владимир Михайлович Горбунов, Яна Николаевна Кошеляевская, Александр Дмитриевич Деев, Михаил Михайлович Лукьянов

Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Диагностика фенотипа артериального давления (АД) является важнейшим показанием для его амбулаторного измерения, поскольку фенотип АД ассоциирован с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертью. Изучение фенотипов АД актуально и для больных артериальной гипертонией (АГ) с сочетанной патологией, в том числе, с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Сочетание АГ с такими болезнями нижних дыхательных путей (БНДП) приводит к взаимовлиянию болезней, создает трудности в подборе терапии и, возможно, влияет на фенотип АД у больного АГ.

Цель. Изучить различные характеристики фенотипов АД у больных АГ с учетом БНДП (БА или ХОБЛ) в проспективном наблюдении.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование амбулаторных больных АГ (n=156), часть из которых страдали БА или ХОБЛ (n=69). Осуществляли клинические измерения и суточное мониторирование АД, спирометрию, клинический и биохимический анализы крови, стандартный опрос и осмотр, исходно и через 12 мес. Фенотипы АД определяли по соотношению клинического и амбулаторного АД с учетом их пороговых значений. Для анализа использовали стандартные статистические методы, многофакторный анализ.

Результаты. У пациентов с БНДП в 2 раза чаще встречались прогностически неблагоприятные фенотипы, неэффективная антигипертензивная терапия (АГТ; 37,3% против 15,7%) и скрытая неэффективность АГТ (7,5% против 4,5%); а гипертония белого халата на лечении (ГБХ) и эффективная АГТ – реже (29,9% против 42,7%; 25,5% против 37,1%, соответственно, p<0,05). Факторами, ассоциированными с неэффективной АГТ по сравнению с ГБХ на лечении, оказались: женский пол (β=-1,172, p=0,013), систолическое артериальное давление (САД) в ортостазе >148 мм рт.ст. (β=2,733, p=0,040), БНДП (β=1,015, p=0,011), общий холестерин сыворотки крови (β=0,350, p=0,043), степень ночного снижения (СНС) диастолического АД (для СНС 13,1-18,0% β=-2,130, p=0,004; для СНС 18,1-24,0% β=-2,509, p=0,001). Факторами, ассоциированными со скрытой неэффективностью АГТ по сравнению с эффективной АГТ, оказались частота сердечных сокращений в ортостазе >87 уд/мин (β=3,512, p=0,006) и САД в ортостазе 141-148 мм рт.ст. (β=3,405, p=0,004).

Заключение. Частота прогностически неблагоприятных фенотипов АД (неэффективная АГТ и скрытая неэффективность АГТ) в два раза выше у больных АГ с БНДП. Первый связан с наличием БНДП, полом, уровнем холестерина; эти фенотипы взаимосвязаны с показателями гемодинамики, включая СНС АД. АГТ и терапия БНДП с фенотипом АД в данном исследовании не связаны. Требуются дальнейшие, более крупные работы в этой области, включая анализ исходов при разных фенотипах АД в длительных наблюдениях больных с БНДП.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, бронхиальная астма, гипертония белого халата, неэффективная антигипертензивная терапия, ортостаз, скрытая артериальная гипертония, степень ночного снижения артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, фенотипы артериального давления, холестерин, хроническая обструктивная болезнь легких, частота сердечных сокращений.

Для цитирования: Курехян А.С., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д., Лукьянов М.М. Частота и характеристики фенотипов артериального давления у больных с артериальной гипертонией и хроническими болезнями органов дыхания (исследование данных амбулаторной практики кардиолога). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):542-549. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-20

Prevalence and Characteristics of Blood Pressure Phenotypes in Patients with Hypertension and Chronic Respiratory Diseases (Study of Ambulatory Practice Data of a Cardiologist)

Armine S. Kurekhyan*, Marina I. Smirnova, Vladimir M. Gorbunov, Yana N. Koshelyaevskaya, Alexander D. Deev, Mikhail M. Loukianov
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Diagnosis of the blood pressure (BP) phenotype is the most important indication for its ambulatory measurement because BP phenotype is associated with cardiovascular complications and death. The study of BP phenotypes is important for patients with hypertension (HT) and comorbidity, including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The combination of HT with these lower airway diseases (LAD) leads to the mutual influence of pathologies creates difficulties in the drugs choice and may affect BP phenotype in HT patients.

Aim. To compare in the prospective investigation various characteristics of BP phenotype in HT patients considering LAD (asthma or COPD).

Material and methods. The prospective cohort study of ambulatory patients with HT (n=156) was carried out. The part of these patients had asthma or COPD (n=69). The clinical measurements and 24-hour BP monitoring, spirometry, clinical and biochemical blood tests, standard examination were performed, initially and after 12 months. BP phenotype were determined by the ratio of clinical BP and ambulatory BP considering their threshold values. Standard statistical methods and multivariate analysis were used.

Results. Patients with LAD had 2 times more often prognostically unfavorable phenotypes: ineffective antihypertensive therapy (AHT) 37.3% vs 15.7% and masked AHT inefficiency 7.5% vs 4.5%; white coat HT on treatment (WCH) and effective AHT were less common(29.9% vs 42.7%; 25.5% vs 37.1%, respectively, p <0.05). The factors associated with ineffective AHT in comparison with WCH in treated patients were: female gender (β=-1.172, p=0.013), systolic BP (SBP) in orthostasis>148 mm Hg (β=2.733, p=0.040), LAD (β=1.015, p=0.011), serum total cholesterol (β=0.350, p=0.043), degree of nighttime diastolic BP decrease (for 13.1-18.0% β=-2.130, p=0.004; for 18.1-24.0% β=-2.509, p=0.001). The factors associated with masked AHT inefficiency in comparison to effective AHT were heart rate in orthostasis >87 beats/min(β=3,512, p=0.006) and SBP in orthostasis 141-148 mm Hg (β=3.405, p=0.004).

Conclusion. The prevalence of prognostically unfavorable BP phenotypes (ineffective AHT and masked AHT inefficiency) is two times higher in HT patients with LAD. The first is associated with LAD presence, sex, and serum cholesterol; both phenotypes interrelated with hemodynamic parameters including degree of nighttime diastolic BP decrease. We found no association between AHT and LAD therapy with the BP phenotypes in this study. However, larger works in this area are required, including analysis of outcomes in long-term prospective studies.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, asthma, white coat hypertension, ineffective antihypertensive therapy, orthostasis, masked hypertension, degree of nighttime blood pressure decrease, ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure phenotypes, cholesterol, chronic obstructive pulmonary disease, heart rate.

For citation: Kurekhyan A.S., Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D., Loukianov M.M. Prevalence and Characteristics of Blood Pressure Phenotypes in Patients with Hypertension and Chronic Respiratory Diseases (Study of Ambulatory Practice Data of a Cardiologist). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):542-549. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-20

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): arminesar@mail.ru

Received/Поступила: 21.02.2020
Accepted/Принята в печать: 19.03.2020

К факторам, влияющим на прогноз больного артериальной гипертонией (АГ), помимо основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), можно отнести фенотип артериального давления (АД). Под фенотипом АД обычно понимают соотношение показателей клинического (офисного) и амбулаторного АД в зависимости от соответствия принятому пороговому уровню[1]. Выделяют 4 основных фенотипа АД, из которых наиболее неблагоприятным представляется скрытая или изолированная амбулаторная АГ, т.к. она характеризуется нормальными значениями клинического АД и диагностируется лишь при использовании суточного мониторирования АД (СМАД) или самоконтроля АД. При этом риск ССО при скрытой АГ сопоставим с риском при стабильной АГ, когда у пациента повышено и клиническое, и амбулаторное АД [1,2]. Фенотип АД, характеризующийся повышенным клиническим и нормальным амбулаторным АД, называют «гипертонией белого халата» (ГБХ). В прогностическом плане это более благоприятный фенотип АД по сравнению со скрытой и стабильной АГ, но все же и он может быть сопряжен с риском ССО по сравнению с нормотонией (клиническое и амбулаторное АД в пределах пороговых значений) [3,4].

Фенотипы АД ассоциированы с разными характеристиками пациентов. К ним можно отнести не только факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, курение и другие), такие характеристики, как характер работы (уровень стресса, физической нагрузки, иные факторы, связанные с профессией и условиями труда), но и сопутствующие заболевания. Например, синдром обструктивных апноэ сна ассоциирован со скрытой ночной АГ и АГ в утренние часы, ожирение – с ГБХ и скрытой АГ; частота скрытой АГ велика при сахарном диабете и хронической болезни почек [5-7]. С другой стороны, при этих заболеваниях весьма распространена и стабильная АГ [8,9]. Однако, не только наличие неблагоприятных фенотипов АД, но и сопутствующая патология может ухудшать прогноз больных [10].

Менее всего изучены фенотипы АД у больных АГ с хроническими болезнями нижних дыхательных путей (БНДП). Точнее, нам не удалось найти ни одной публикации на эту тему. В тоже время распространенность таких БНДП, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) велика, а ХОБЛ, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, многие годы входит в десятку основных причин смерти [11] и является фактором, ассоциированным с ССО [10,12,13]. Можно предполагать, что БНДП вносят вклад в фенотип АД.

Целью нашего исследования было изучить частоту и различные характеристики фенотипов АД у больных АГ с учетом БНДП (БА или ХОБЛ) в проспективном наблюдении.

Материал и методы

Проведено когортное проспективное исследование больных АГ, наблюдающихся у кардиолога поликлиники первичного звена здравоохранения, часть которых страдала сопутствующей БА или ХОБЛ. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НМИЦ ТПМ.

Критерии включения:

1. мужчины и женщины в возрасте 30-79 лет;
2. наличие регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) не менее 2-х нед подряд;
3. клиническое АД<180 и 110 мм рт.ст.;
4. у больных с БА или ХОБЛ – наличие верифицирующей диагноз медицинской документации (например, выписка из истории болезни, заключение пульмонолога);

[1] Под фенотипом АД понимают и другие характеристики АД, например, такие варианты как изолированная систолическая, изолированная диастолическая АГ, АГ на рабочем месте, которые в данной статье не рассматриваются

5. информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. симптоматическая АГ;
2. состояния, препятствующие проведению качественного СМАД (постоянная форма фибрилляции предсердий, психические заболевания и др.);
3. регистрация разовых значений систолического АД (САД)⩾200 мм рт.ст., или диастолического АД (ДАД)⩾115 мм рт.ст. при СМАД, или клиническом измерении;
4. сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения/декомпенсации;
5. беременность, лактация.

У всех включенных в исследование пациентов проводили сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрию, клинические и амбулаторные измерения АД исходно и через 12 мес.

Клиническое АД измеряли поверенным автоматическим тонометром A&D (Япония) трижды в положении пациента сидя после 15-минутного отдыха и один раз – стоя через одну минуту.

Амбулаторное АД регистрировалось путем суточного мониторирования приборами Microlife WathBP 03 (Швейцария), запрограммированными на измерение АД в дневное время (07.00-23.00) каждые 15 мин, в ночное время (23.00-07.00) – каждые 30 мин. Были приняты следующие критерии качества результатов СМАД: продолжительность не менее 23 ч, успешных измерений АД – не менее 56, отсутствие пробелов в записи более 1 ч [14].

Всем пациентам проводилась спирометрия с бронходилатационным тестом (сальбутамол 400 мкг), клинический и биохимический анализы крови на базе учреждения первичного звена.

Для классификации пациентов по фенотипу АД использовали определения, основанные на современных пороговых значениях клинического и амбулаторного АД (табл. 1) [15,16]. Если показатели клинического и амбулаторного АД соответствовали всем нормативам, фенотип классифицировали как *эффективная АГТ (нормотония на лечении)*. Если клиническое АД было нормальным, и хотя бы одно из значений амбулаторного АД превышало пороговое значение, фенотип характеризовали как *скрытая неэффективность АГТ*. Если при повышенном клиническом АД все показатели амбулаторного АД были ниже пороговых значений, фенотип классифицировали как *ГБХ на лечении*. Всех остальных пациентов относили к фенотипу с *неэффективной АГТ* (повышено клиническое АД и один или более показателей амбулаторного АД).

Степень ночного снижения (СНС) и показатели вариабельности АД оценивали по результатам СМАД (подробнее описаны в предыдущей публикации [17]).

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v.21 (IBM Inc., США). Использовали описательную статистику: оценку частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа качественных переменных – корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена). Для оценки статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). В необходимых случаях при сравнении показателей проводилась поправка на пол, возраст. Данные приведены в виде средних величин с соответствующим стандартным отклонением. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для изучения факторов, ассоциированных с фенотипом АД, применяли многофакторный анализ.

Table 1. Phenotypes of blood pressure in hypertensive patients receiving antihypertensive therapy [15,16]
Таблица 1. Фенотипы АД у больных АГ, получающих АГТ [15,16]

Параметры АД	Фенотипы АД			
	Эффективная АГТ (нормотония на лечении)	Скрытая неэффективность АГТ (изолированная амбулаторная АГ на лечении)	ГБХ на лечении (изолированная офисная АГ на лечении)	Неэффективная АГТ (стабильная АГ на лечении)
Клиническое АД, мм рт.ст.	<140 и <90	<140 и <90	⩾140 и/или ⩾90	⩾140 и/или ⩾90
Амбулаторное АД, мм рт.ст.				
АД24, мм рт.ст.	<130 и <80 и	⩾130 и/или ⩾80 и/или	<130 и <80 и	⩾130 и/или ⩾80 и/или
АДд, мм рт.ст.	<135 и <85 и	⩾135 и/или ⩾85 и/или	<135 и <85 и	⩾135 и/или ⩾85 и/или
АДн, мм рт.ст.	<120 и <70	⩾120 и/или ⩾70	<120 и <70	⩾120 и/или ⩾70

АД – артериальное давление, АД24, АДд, АДн – среднесуточные, среднедневные и средненочные значения амбулаторного АД, АГТ – антигипертензивная терапия, АГ – артериальная гипертония, ГБХ – гипертония белого халата

Table 2. Main characteristics of included patients

Таблица 2. Основные характеристики включенных пациентов

Параметр	Все пациенты (n=156)	АГ без БНДП (n=87)	АГ с БНДП (n=69)	p*
Женский пол, %	72,4	73,6	71,0	⩾0,05
Возраст, лет	63,5±8,9	62,2±8,6	65,1±9,0	0,047
Стаж АГ, лет	12,4±9,8	11,4±8,4	13,8±11,2	⩾0,05
Стаж БНДП, лет	3,9±8,9	-	8,8±11,7	-
Курение, в т.ч. в прошлом, %	44,8	44,8	44,9	⩾0,05
Индекс курения, пачка/лет	10,1±17,6	14,0±5,4	12,6±5,0	⩾0,05
Работа во вредных условиях**, %	37,2	25,3	52,2	0,001
ИМТ, кг/м^2	30,5±5,0	30,8±4,6	30,2±5,5	⩾0,05
Одно сопутствующее заболевание, %	30,1	33,3	26,1	⩾0,05
Два или более сопутствующих заболеваний, %	48,7	48,3	49,3	⩾0,05
ИБС, %	13,5	16,1	10,1	⩾0,05
СВА, %	3,2	3,4	2,9	⩾0,05
Реваскуляризация артерий в анамнезе, %	6,4	8,0	4,3	⩾0,05
ОНМК в анамнезе, %	5,8	5,7	5,8	⩾0,05
Эндокринные заболевания, % в т.ч. СД, %	17,9	18,4 5,7	17,4 11,6	⩾0,05 ⩾0,05
Заболевания ОДА, %	6,4	2,3	11,6	0,019
Заболевания ЖКТ, %	18,6	20,7	15,9	⩾0,05
Наличие группы инвалидности, %	30,5	19,5	43,5	0,001
ОФВ$_1$, л	2,3±0,8	2,6±0,7	1,9±0,8	<0,0001
ОФВ$_1$пост., л	2,5±0,8	2,8±0,6	2,1±0,8	<0,0001
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ пост., л	0,8±0,2	0,8±0,1	0,7±0,2	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	91,7±18,8	90,6±19,9	93,1±17,3	⩾0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	81,7±27,8	83,6±28,5	75,3±25,3	⩾0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,3	5,4±1,3	6,0±1,2	0,004
Клиническое САД, мм рт.ст. Клиническое ДАД, мм рт.ст. В ортостазе САД, мм рт.ст. В ортостазе ДАД, мм рт.ст.	144,5±18,3 87,9±9,9 144,0±18,5 90,8±9,1	141,6±17,4 86,1±8,8 141,4±18,1 90,1±8,3	148,2±18,9 90,1±10,9 147,3±18,7 91,6±10,1	0,025 0,011 0,051 ⩾0,05
ЧСС, уд/мин	77,6±12,7	76,2±12,2	79,3±13,2	⩾0,05
ЧСС в ортостазе, уд/мин	77,6±12,7	76,2±12,2	79,3±13,2	⩾0,05
САД24, мм рт.ст. ДАД24, мм рт.ст. САДд, мм рт.ст. ДАДд, мм рт.ст. САДн, мм рт.ст. ДАДн, мм рт.ст.	123,4±11,5 73,5±7,2 126,3±11,7 76,3±7,4 112,3±13,9 63,5±8,6	120,1±10,7/ 72,2±6,7 123,3±11,2 75,3±7,3 108,5±11,8 61,7±6,9	127,6±11,1 75,1±7,5 130,1±11,2 77,6±7,4 117,0±15,0 65,9±10,0	<0,0001 0,013 <0,0001 0,053 <0,0001 0,009
СНС САД, % СНС ДАД, %	10,1±2,4 17,0±9,0	11,9±7,0 17,8±7,0	10,1±8,0 15,1±10,0	⩾0,05 ⩾0,05
ARV САД, мм рт.ст. ARV ДАД, мм рт.ст.	11,0±8,0 7,3±2,0	9,7±2,3 7,1±1,7	10,5±2,6 7,6±2,3	<0,039 0,114
SD САДд, мм рт.ст.	12,7±3,1	12,0±3,0	13,5±3,1	0,003
SD САДн, мм рт.ст.	10,2±3,9	9,8±3,7	10,7±4,0	⩾0,05

*p – показатель статистической значимости различий между сравниваемыми группами АГ с БНДП и АГ без БНДП

**работа в угольных шахтах или с химическими веществами, воздействие сверхвысоких частот, ионизирующего облучения или холодового воздействия в прошлом или в настоящее время

АГ – артериальная гипертония, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), п/л – пачка/лет, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СВА – суправентрикулярные аритмии (пароксизмальные фибрилляция предсердий и наджелудочковая тахикардия), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ОДА – опорно-двигательный аппарат, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ1пост. – объем форсированного выдоха за первую секунду через 15-20 мин после ингаляции сальбутамола, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Cocroft-Gault, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, д – среднедневной показатель, н – усредненный показатель в ночные часы, СНС – степень ночного снижения, ARV(average real variability) – 24-х часовая вариабельность, SD (standard deviation) – показатель вариабельности (определения параметров и анализ вариабельности АД описаны ранее [17])

Результаты

Последовательно было включено 156 больных АГ II-III стадии, из них 27,6% мужчин. Средний возраст участников составил 63,4±8,8 лет (женщин 63,9±8,6, мужчин 62,3±9,3 лет; p>0,05). Среди них с БНДП было 69 (44,2%) пациентов: 49 – с БА и 20 с ХОБЛ. У больных БА преобладала атопическая форма (84%); контролируемое течение астмы было у 31% пациентов, частично контролируемое – у 18%, неконтролируемое – у 51%. У 55% больных ХОБЛ имелась обструкция 1-2 степени, у остальных – 3-4 степени ($ОФВ_1$<50%). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2 и 3.

Частота фенотипов АД

Анализ соотношения клинического и амбулаторного АД на визите включения позволил выявить у пациентов изучаемой когорты все 4 фенотипа АД: эффективной АГТ была у 32,1% больных, ГБХ на лечении у 37,2%, неэффективная АГТ и скрытая неэффективность лечения АГ – у 25,0% и 5,8% обследованных, соответственно. Частота фенотипов АД существенно различалась между пациентами с БНДП и без: у больных АГ с БНДП в 2 раза чаще встречались неблагоприятные фенотипы – неэффективная АГТ и скрытая неэффективность АГТ (табл. 4).

Характеристики пациентов с разным фенотипом АД на визите включения

Было проведено сравнение пар фенотипов с клиническим АД: а) превышающим пороговое значение (табл. 5) и б) не превышающим пороговое значение (табл. 6). Статистически значимыми оказались следующие различия между фенотипами АД: для пары «ГБХ на лечении – неэффективная АГТ» – большая частота и стаж БНДП, вредные условия труда, а также более высокие значения уровня холестерина сыворотки крови, клинического САД, САД в ортостазе и вариабельности ночного САД именно при неэффективной АГТ.

В паре «эффективная АГТ – скрытая неэффективность лечения АГ» более высокие показатели индекса массы тела, скорости клубочковой фильтрации и САД в ортостазе при скрытой неэффективности АГТ. В табл. 5 и 6 представлены только значимые различия; сравнивали все параметры, представленные в табл. 2 и 3.

Table 3. Groups of regularly taken medications in those included in the study
Таблица 3. Группы регулярно принимаемых лекарственных препаратов у включенных в исследование

Группа лекарственных средств	АГ без БНДП (n=87)	АГ с БНДП (n=69)	Группа лекарственных средств	АГ без БНДП (n=87)	АГ с БНДП (n=69)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n(%)	39(44,8)	34(49,3)	Длительно действующие β_2-агонисты, n(%)	-	37(23,7)
β-адреноблокаторы, n(%)	52(59,8)	14**(20,3)	Ингаляционные глюкокортикостероиды, n(%)	-	35(22,4)
Антагонисты кальция, n(%)	31(35,6)	35(50,7)	Коротко действующие β_2-агонисты, n(%)	-	20(12,8)
Диуретики, n(%)	46(52,9)	27(39,1)	Коротко действующие м-холинолитики, n(%)	-	13(8,3)
Ингибиторы АПФ, n(%)	32(36,8)	23(33,3)	Препараты аминофиллина, n(%)	-	5(3,2)
Агонисты имидазолиновых I_1-рецепторов, n(%)	5(5,7)	7(10,1)	Длительно действующие м-холинолитики, n(%)	-	3(1,9)
Антитромботические средства, n(%)	61(70,1)	23**(33,3)	Антилейкотриеновые препараты, n(%)	-	2(1,3)
Статины, n(%)	27(31,0)	11*(15,9)	Гормоны щитовидной железы, n(%)	3(3,4)	4(5,8)
Антиаритмические средства, n(%)	3(3,3,4)	2(2,9)	Гипогликемические средства, n(%)	2(2,3)	6(8,7)

*p<0,05, **p<0,005 по сравнению с группой АГ без БНДП

АГ – артериальная гипертония, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Table 4. Frequency of blood pressure phenotypes
Таблица 4. Частота фенотипов АД

Группа пациентов	Эффективная АГТ	Скрытая неэффективность АГТ	ГБХ на лечении	Неэффективная АГТ	p
Все, n (%)	50(32,1)	9(5,8)	58(37,2)	39(25)	-
АГ без БНДП, n (%)	33(37,1)	4(4,5)	38(42,7)	14(15,7)	0,012*
АГ с БНДП, n (%)	17(25,5)	5(7,5)	20(29,9)	25(37,3)	

*показатель p подтверждает, что соотношение фенотипов АГ в двух группах статистически различается

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, ГБХ – гипертония белого халата, БНДП – болезни нижних дыхательных путей

Table 5. Comparison of the characteristics of blood pressure phenotypes in hypertensive patients with clinical blood pressure ≥140/90 mm Hg

Таблица 5. Сравнение характеристик фенотипов АД у больных АГ с клиническим АД ≥140/90 мм рт.ст.

Параметр	ГБХ на лечении (n=58)	Неэффективная АГТ (n=39)	p*
БНДП, % в т.ч.	36,2	66,7	0,003
БА	61,9	61,5	
ХОБЛ	38,1	38,5	
Стаж БНДП, лет	4,6±5,0	12,5±14,9	0,028
Вредные условия труда, %	37,9	51,3	0,038
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,2	5,9±1,3	0,025
Клиническое САД, мм рт.ст.	151,6±10,9	161,0±14,9	0,001
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	91,7±7,3	94,0±10,3	⩾0,05
САД в ортостазе, мм рт.ст.	148,6±14,0	158,1±18,0	0,005
ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	93,6±7,1	95,4±8,7	⩾0,05
САД24, мм рт.ст.	120,0±6,9	136,8±6,8	-
ДАД24, мм рт.ст.	71,7±5,1	79,9±6,9	
SD САДн, мм рт.ст.	9,9±3,5	12,2±4,8	0,009

*p – показатель статистической значимости различий между сравниваемыми группами

АГ – артериальная гипертония, ГБХ – гипертония белого халата, АГТ – антигипертензивная терапия, БНДП – болезни нижних дыхательных путей, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, 24 – среднесуточный показатель, SD (standard deviation) – показатель вариабельности (определения и анализ вариабельности АД описаны ранее) [17]

Table 6. Comparison of the characteristics of blood pressure phenotypes in hypertensive patients with clinical blood pressure <140/90 mm Hg

Таблица 6. Сравнение характеристик фенотипов АД у больных АГ с клиническим АД <140/90 мм рт.ст.

Параметр	Эффективная АГТ (n=50)	Скрытая неэффективность АГТ (n=9)	p*
ИМТ, кг/м^2	29,1±4,3	33,2±7,0	0,019
СКФ, мл/мин/1,73м^2	80,7±29,8	110,1±36,5	0,023
САД в ортостазе, мм рт.ст.	128,7±12,5	138,3±11,8	0,036
ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	84,9±7,6	85,4±11,7	⩾0,05
САД24, мм рт.ст.	115,1±8,0	134,8±6,9	–
ДАД24, мм рт.ст.	69,7±5,6	79,9±7,1	

*p – показатель статистической значимости различий между сравниваемыми группами

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Cocroft-Gault, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, 24 – среднесуточный показатель

Параметры, ассоциированные в многофакторном анализе с фенотипом АД, при учете данных обследования через год

Были изучены характеристики пациентов, ассоциированные в многофакторном анализе с фенотипом АД. Учитывали фенотипы АД как 1-го, так и 2-го визитов (на 2-м визите обследовано 142 пациента). Частота фенотипов суммарно на двух визитах составила для эффективной АГТ – 84 (28,2%), для скрытой неэффективности лечения АГ – 29 (9,7%), для ГБХ на лечении – 96 (32,2%) и неэффективной АГТ – 89 (29,8%) пациентов (n=298). Вновь сравнивали пары фенотипов с одинаковыми характеристиками клинического АД.

Факторами, ассоциированными *с неэффективной АГТ* по сравнению с ГБХ на лечении, оказались женский пол (β=-1,172, χ^2=6,236, p=0,013), САД в ортостазе >148 мм рт.ст. (β=2,733, χ^2=4,208, p=0,040), наличие БНДП (β=1,015, χ^2=6,427, p=0,011), общий холестерин сыворотки крови (β=0,350, χ^2=4,105, p=0,043), СНС ДАД (для СНС ДАД: 13,1-18,0% β=-2,130, χ^2=8,291, p=0,004; для СНС ДАД 18,1-24,0%: β=-2,509, χ^2=-11,172, p=0,001).

Факторами, ассоциированными *со скрытой неэффективностью АГТ* по сравнению с эффективной АГТ, оказались частота сердечных сокращений (ЧСС) в ортостазе больше 87 уд/мин (β=3,512, χ^2-Вальда=7,625, p=0,006) и САД в ортостазе 141-148 мм рт.ст. (β=3,405, χ^2-Вальда=8,412, p=0,004).

Обсуждение

Среди коморбидных пациентов, на наш взгляд, одними из наиболее сложных для ведения представляются больные ССЗ с хроническими БНДП, а именно – БА или ХОБЛ. Это связано, среди прочих причин, с необходимостью использования для лечения БНДП препаратов, которые потенциально могут оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (бронхолитиков разных групп, глюкокортикостероидов и других), а также с вероятным риском ухудшения течения БНДП при использовании некоторых АГП, например, бета-адреноблокаторов. Кроме того, наличие коморбидной патологии ухудшает прогноз больных, а число пациентов с сопутствующими заболеваниями и полиморбидностью растет [10,18,19,20]. Известно, что среди больных ХОБЛ от 40 до 52% страдают АГ, а среди больных БА частота АГ составляет около 30% [21]. В представленной в статье когорте больных АГ более четверти имеют одно сопутствующее заболевание, а около половины – два или более, в том числе, пациенты с БНДП (табл. 2). Аналогичные данные по полиморбидности были получены, например, в крупном регистре РЕКВАЗА [22] и других работах [13,23].

Планируя данное исследование, мы специально выбрали дизайн, отчасти подобный дизайну регистра врача. Это, на наш взгляд, должно было минимизировать такое существенное ограничение некоторых исследований, как «нозологическая однородность» или «однотипность» выборки, что не позволяет в полной мере переносить результаты на ряд пациентов из реальной практики, в первую очередь, полиморбидных. Проблемы ведения таких пациентов находят свое отражение и при оценке контроля АГ, включая анализ фенотипов АД; а у больных АГ с БНДП, как отмечено выше, фенотипы АД изучены крайне мало.

Результаты описанного в статье исследования демонстрируют, что БНДП почти в два раза чаще присутствовали у пациентов с неэффективной АГТ (у 66,7% были БНДП) и скрытой неэффективностью АГТ (БНДП у 55,6%) по сравнению с ГБХ на лечении (36,2%) и эффективной АГТ (34,0%; табл. 5, 6). Отсутствие статистической значимости различий при оценке частоты БНДП у пациентов со скрытой неэффективностью АГТ, вероятно, связано с их малым количеством, а также небольшой когортой обследованных в целом.

Вклад БНДП в фенотип АД подтвердил и многофакторный анализ данных исследования – БНДП независимо ассоциированы с фенотипом неэффективная АГТ (β=1,015, χ^2=6,427, p=0,011). В линейный и многофакторный анализ мы включали и другие заболевания (в т.ч. ишемическую болезнь сердца, патологию эндокринной системы), общее количество сопутствующих заболеваний у пациента, но ни различий в их частоте при разных фенотипах АД, ни взаимосвязи с фенотипом АД не выявлено, как не выявлено и взаимосвязи с лекарственными препаратами (для лечения АГ и БНДП).

На основании полученных нами данных учет на рутинном приеме наличия у пациента БНДП, показателей САД и ЧСС в ортостазе для ориентировочной оценки фенотипа АД и определения показаний к СМАД, а также контроль АГТ с помощью СМАД представляются важными, особенно, при клиническом АД в пределах пороговых значений. Согласно рекомендациям по АГ последних лет необходимо выявление больных с изолированным повышением амбулаторного АД и ГБХ на лечении [15,16]. Учет ранее выявленных предикторов фенотипов АД и поиск новых также представляются важными.

Обнаружение в нашем исследовании независимой взаимосвязи между неэффективной АГТ и холестерином сыворотки крови, а также с СНС АД является весомым. По-видимому, этот факт все же обусловлен преобладанием пациентов с БНДП, поскольку данные показатели были хуже именно у них (табл. 2). Кроме того, оказалось, что пациенты с БНДП реже принимали статины (15,9% против 31,0% среди больных с АГ без болезней органов дыхания; p=0,029). Данное обстоятельство было неожиданным результатом, причины которого не изучались.

К ограничениям нашей работы относится анализ относительно небольшого количества пациентов, а также и трудности их включения в исследование в связи с тем, что для проведения спирометрии пациенту было необходимо самостоятельно ехать в поликлинику стационара в другой поселок. Из-за этого наиболее часто отказывались принимать участие в исследовании больные с ХОБЛ, реже – с БА.

Заключение

Основываясь на результатах работы, можно сделать вывод, что больные АГ с БНДП нуждаются в особенно тщательной и комплексной оценке различных характеристик, включая фенотип АД, как на первом приеме, так и при динамическом контроле. Для пациентов с такой коморбидностью необходимо совершенствование и соблюдение всего комплекса мер профилактики АГ, включая улучшение контроля АД и сопутствующих заболеваний, особенно гиперлипидемии. Необходимо дальнейшее изучение фенотипов АД, в том числе, в популяционных наблюдательных исследованиях, включая более глубокое изучение больных АГ с БНДП, совершенствование подходов, направленных на оценку и улучшение прогноза.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Satoh M., Asayama K., Kikuya M., et al. Long-term stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements: the Ohasama study. Hypertension. 2016;67(1):48-55. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06461.
2. Stergiou G.S., Asayama K., Thijs L., et al. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome. Hypertension. 2014;63(4):675-82. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
3. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension. 2006;47(5):846-53. DOI:10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb.
4. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A., et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population(Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation. 2001;104(12):1385-92. DOI:10.1161/hc3701.096100.
5. Bangash F., Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009;4(3):656-664. DOI:10.2215/CJN.05391008.
6. Drager L.F., Pedrosa R.P., Diniz P.M., et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. Hypertension. 2011;57(3):549-55. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165969.
7. Eguchi K., Ishikawa J., Hoshide S., et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: a potential risk. The Journal of Clinical Hypertension. 2007;9(8):601-7. DOI:10.1111/j.1524-6175.2007.06610.x.
8. Kanno A., Metoki H., Kikuya M., et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. Hypertension Research. 2010;33(11):1192-8. DOI:10.1038/hr.2010.139.
9. Terawaki H., Metoki H., Nakayama M., et al. Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study. Hypertension Research. 2008;31(12):2129-35. DOI:10.1291/hypres.31.2129.
10. Camargo C.A., Barr R.G., Chen R., Speizer F.E. Prospective study of inhaled corticosteroid use, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in asthmatic women. CHEST Journal. 2008;134(3):546-51. DOI:10.1378/chest.07-3126.
11. The top 10 causes of death. WHO Fact sheet, 24 May 2018 [cited by Feb 01, 2020]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
12. Clarenbach C.F., Kohler M. Is COPD a Cardiovascular Risk Factor? Praxis. 2011;100(2):85-90. DOI:10.1024/1661-8157/a000411.
13. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. Jr., et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest Journal. 2005;128(4):2068-75. DOI:10.1378/chest.128.4.2068.
14. Rogoza A.N., Nikolskij V.P., Oshchepkova E.V., et al. Daily monitoring of blood pressure in hypertension. Methodical recommendations. Moscow: RKNPK MZ RF; 1997 (In Russ) [Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические рекомендации. М.: РКНПК МЗ РФ; 1997].
15. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy686.
16. Karpov Yu.A. New recommendations on arterial hypertension RSH/SCR 2010: questions of combination therapy. Russian Medical Journal. 2010;22:1290-7 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. Русский Медицинский Журнал. 2010;22:1290-7].
17. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., et al. Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):816-25 (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., и др. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):816-25]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825.
18. Edgell H., Moore L.E., Chung C. et al. Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2016;231:14-20. DOI:10.1016/j.resp.2016.05.014.
19. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proceedings of the American Thoracic Society. 2005;2(1):8-11. DOI:10.1513/pats.200404-032MS.
20. Corlateanu A., Covantev S., Mathioudakis A.G., et al. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiratory investigation. 2016;54(6):387-96. DOI:10.1016/j.resinv.2016.07.001.
21. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. European Respiratory Journal. 2008;32(4):962-9. DOI:10.1183/09031936.00012408.
22. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
23. Sin D.D., Man S.F.P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003;107(11):1514-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3.

About the Authors:
Armine S. Kurekhyan *– Researcher, Laboratory for Prevention of Chronic Respiratory Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Marina I. Smirnova *– MD, PhD, Head of Laboratory for Prevention of Chronic Respiratory Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Vladimir M. Gorbunov *– MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Yana N. Koshelyaevskaya *– Programmer, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Alexander D. Deev *– PhD (in Physics and Mathematics), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Noncommunicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Mikhail M. Loukianov *– MD, PhD, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*

Сведения об авторах:
Курехян Армине Сарибековна *– н.с., лаборатория профилактики хронических болезней органов дыхания, НМИЦ ТПМ*
Смирнова Марина Игоревна *– к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания, НМИЦ ТПМ*
Горбунов Владимир Михайлович *– д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ*
Кошеляевская Яна Николаевна *– программист, лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ*
Деев Александр Дмитриевич *– к.ф-м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ*
Лукьянов Михаил Михайлович *– к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ*