

"Эффект белого халата" у пациентов с артериальной гипертензией

Андреева Г. Ф. *, Горбунов В. М., Антипушина Д. Н., Платонова Е. В.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Статья посвящена различным аспектам "эффекта белого халата" (ЭБХ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Феномен ЭБХ является отражением тревожной реакции пациента на измерение артериального давления (АД) врачом в клинике и характеризуется прессорным ответом АД. У пациентов с АГ ЭБХ выявляется с высокой частотой. Выраженный ЭБХ у больных с АГ связан с ухудшением течения АГ и прогноза общей и сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, повышение АД у этих больных на визите у врача, может стать причиной дополнительного назначения антигипертензивных препаратов, увеличения затрат и количества побочных эффектов. Для выявления ЭБХ используется большое количество методик, которые можно разделить на основные группы: первая – использует данные клинических и дневных амбулаторных измерений АД, вторая – клинических и домашних, третья – амбулаторных, четвертая – клинических и лабораторных, пятая – только клинических измерений АД. Первая группа методик наиболее широко используется в клинических исследованиях. Предикторами наличия ЭБХ у пациентов с АГ может стать женский пол, возраст, отсутствие курения в анамнезе, а также показатели тревожности, интроверсии и др. Механизм ЭБХ связан с тревожным состоянием пациента во время измерения АД врачом и условно-рефлекторным повышением АД, связанным не только с присутствием врача, но и с медицинской обстановкой. Выраженный ЭБХ у некоторых групп пациентов с АГ может быть связан с худшим прогнозом по сравнению с другими субъектами с АГ: у лиц со значительной разницей между клиническими и амбулаторными уровнями АД или между первым и третьим показателями АД при стандартном измерении врачом в клинике, при сочетании резистентной АГ и ЭБХ, при усиливающейся от визита к визиту ЭБХ и др.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффект белого халата, суточное мониторирование артериального давления.



Для цитирования: Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Антипушина Д. Н., Платонова Е. В. Эффект белого халата у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):508-519. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2926. EDN VEFXTW

White coat effect in patients with hypertension

Andreeva G. F. *, Gorbunov V. M., Antipushina D. N., Platonova E. V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article is devoted to various aspects of white coat effect (WCE) in patients with hypertension (HTN). WCE is due to the patient's anxious response to office blood pressure (BP) measurement and is characterized by a BP increase. In patients with HTN, WCE is detected with a high frequency. Pronounced WCE in hypertensive patients is associated with worsening the HTN course and the prognosis of all-cause and cardiovascular mortality. In addition, BP increase in these patients during a doctor's visit may lead to additional prescription of antihypertensive drugs, increasing costs and side effects. To identify WCE, a large number of methods are used, which can be divided into following groups: I – data from clinical and daytime ambulatory blood pressure measurement, II – clinical and home BP assessment, III – only ambulatory BP measurement, IV – clinical and laboratory BP data, and V – only clinical BP measurement. There are following WCE in patients with HTN: female sex, age, never smoking, as well as anxiety, introversion, etc. WCE is due to the patient's anxiety state during office BP measurement and a conditioned reflex BP increase associated both with the physician presence and medical background. Severe WCE in some groups of patients with HTN may be associated with a worse prognosis compared with other hypertensive patients as follows: in individuals with a significant difference between clinical and ambulatory blood pressure levels or between the first and third BP office data, with a combination of resistant HTN and WCE, with WCE increasing from visit to visit, etc.

Keywords: hypertension, white coat effect, 24-hour blood pressure monitoring.

For citation: Andreeva G. F., Gorbunov V. M., Antipushina D. N., Platonova E. V. White coat effect in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):508-519. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2926. EDN VEFXTW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gandreeva@gnicpm.ru

Received/Поступила: 30.06.2023

Review received/Рецензия получена: 09.07.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из основных причин в структуре показателей смертности в России и в мире [1]. Нередко у пациентов с АГ может выявляться “эффект белого халата” (ЭБХ) [2]. Феномен ЭБХ является следствием тревожной реакции пациента на измерение артериального давления (АД) врачом в клинике и сопровождается симпатическим ответом сердечно-сосудистой системы (ССС) и последующим повышением АД [3]. Впервые эффект повышения у пациента АД во время измерения его врачом был описан S. Riva Rocci в 1897 году. В 1940 году D. Auman, A. D. Goldshine обнаружили превышение клинических уровней АД над домашними у больных с АГ, получавших лечение [3]. Наиболее точная оценка ЭБХ была осуществлена G. Mancía и соавт. в 1987 году, когда проводилось непрерывное интраартериальное измерение АД во время оценки врачом АД на другой руке при помощи сфигмоманометра [4]. В работах последних десятилетий было показано, что данные не только клинических, но и амбулаторных методов измерения АД могут быть использованы не только для оценки риска возникновения и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [5], но и для изучения ЭБХ пациентов [3]. На основании данных, полученных в предыдущие годы, G. Parati и G. Mancía сформировали основные принципы, которые следует учитывать при оценке ЭБХ: 1) повышение АД связано с посещением врача; 2) клинические уровни АД должны превышать амбулаторные; 3) косвенная количественная оценка ЭБХ может определяться как разность между клиническими показателями АД, полученными врачом и амбулаторными значениями АД [3]. В последние годы многие исследователи широко используют подобные принципы при исследовании ЭБХ [6].

Наличие ЭБХ у больных с АГ следует учитывать по нескольким причинам. Во-первых, выраженный ЭБХ у пациентов с АГ при визите в клинику к врачу, может приводить к гипердиагностике, стать причиной дополнительного назначения антигипертензивных препаратов, увеличению затрат и вероятности появления побочных эффектов от лекарственных средств [7]. Во-вторых, у некоторых групп пациентов с АГ, наличие ЭБХ связано с ухудшением прогноза в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

Основные методы оценки ЭБХ

Для описания всех методик количественного определения ЭБХ мы воспользовались классификацией, предложенной T. G. Pickering и соавт., которые разделили все способы оценки ЭБХ на несколько больших групп: первая группа использует данные клинических и амбулаторных измерений АД; вторая – клинических и домашних измерений АД;

третья – амбулаторных измерений АД; четвертая – клинических и лабораторных измерений АД; пятая – только клинических измерений АД (табл. 1) [10].

I. Методики, использующие данные клинических и амбулаторных измерений АД, рассчитывают ЭБХ, как разность между средним клиническим АД, измеренным врачом, и амбулаторным дневным АД, полученным при помощи автоматических приборов для проведения суточного мониторинга АД (СМАД). В последние годы этот метод получил наиболее широкое распространение в исследованиях [9-11]. При применении этого метода, значениям ЭБХ (для систолического АД (САД) от -5 до +5 мм рт.ст. соответствовала минимальная смертность для лиц с АГ, принимавших эффективную антигипертензивную терапию. Для диастолических показателей ЭБХ подобной закономерности не обнаружено [9].

Существуют сходные с ЭБХ два других феномена, для выявления которых также определяют разность между клиническими и амбулаторными уровнями АД: 1) это “гипертония белого халата” (ГБХ); 2) а также феномен “различия между клиническими и амбулаторными уровнями АД”. Понятие “различия клинических и амбулаторных уровней АД” более широкое, чем ЭБХ и подразумевает любые расхождения между клиническими и амбулаторными уровнями АД (рис. 1): а) положительные – это ЭБХ (the white coat effect, WCE); б) отрицательные – обратный ЭБХ (the reverse white coat effect, RWCE); в) нет расхождений (или они незначительны, от -5 до +5 мм рт.ст.) [11]. ГБХ и ЭБХ не синонимы, хотя являются проявлением тревожной реакции пациента на измерение АД врачом, характеризуются превышением клинических уровней АД над амбулаторными и сходными методами оценки [3]. ГБХ (повышенные уровни клинического АД и нормальные – амбулаторного АД) является одним из фенотипов АГ, в то время как ЭБХ не всегда является проявлением АГ и может встречаться у пациентов и с нормотонией, и с АГ (см. рис. 1) [3]. По мнению X. Humbert и соавт., ГБХ – это бинарное (есть или нет) понятие, а ЭБХ – количественное [8].

Необходимо подчеркнуть, что при проведении этого способа оценки ЭБХ, клиническое и амбулаторное измерение АД следует проводить традиционными методами [12], которые характеризуются достаточной доказательной базой. Пороговые значения показателей АД (для выявления ГБХ, нормотонии и т.д.) составляют: для клинических уровней АД – 140/90 мм рт. ст., средних дневных амбулаторных показателей СМАД – 135/85, ночных – 120/70, среднесуточных – 130/80 мм рт. ст. (табл. 1) [13].

II. Методики, использующие данные клинических и домашних измерений АД оценивают ЭБХ, как разность между средним клиническим и домашним уровнем АД (самостоятельное измерение пациентом АД в домашних условиях в течение нескольких дней при помощи, осциллометрических полуавтоматиче-

Таблица 1. Основные группы методик определения ЭБХ

Методики определения ЭБХ	Определяемые параметры
I. Клинические и амбулаторные измерения АД	ЭБХ, ГБХ
II. Клинические и домашние измерения АД	ЭБХ, ГБХ
III. Амбулаторные измерения АД	Амбулаторный ЭБХ
IV. Клинические и лабораторные измерения АД	ЭБХ, реактивность ССС
V. Клинические измерения АД	ЭБХ, затухающий офисный ЭБХ (OWCET), ЭБХ внутри одного визита (WCE within a single visit)

АД — артериальное давление, ГБХ — гипертензия белого халата, ССС — сердечно-сосудистая система, ЭБХ — "эффект белого халата", OWCET — Office White Coat Effect Tail, затухающий офисный ЭБХ, WCE — White Coat Effect, эффект белого халата.

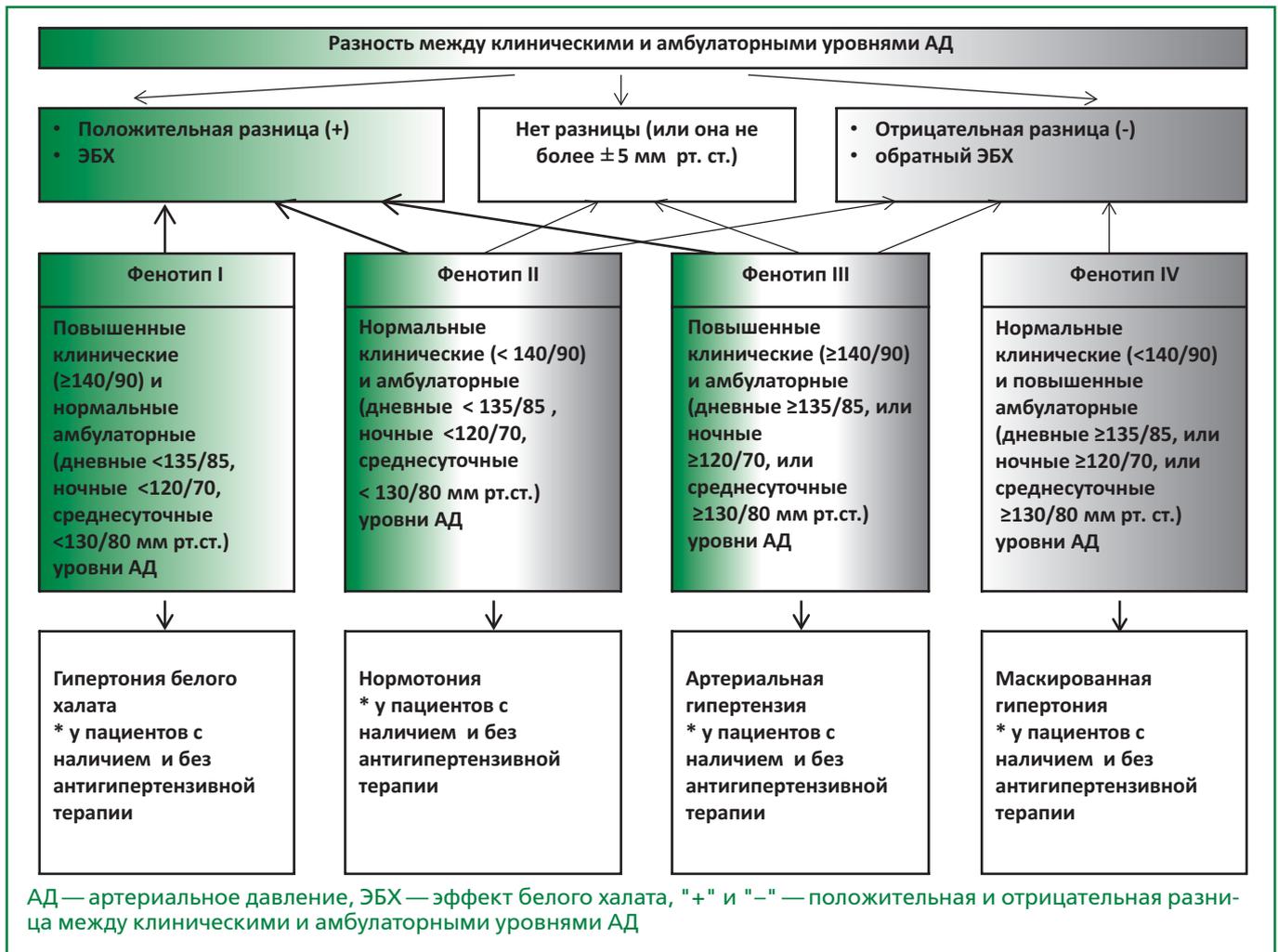


Рисунок 1. ЭБХ, у пациентов различных фенотипических групп

ских, anerоидных тонометров, предназначенных для проведения самоконтроля АД — СКАД). G. S. Stergiou и соавт. выявили, что показатели ЭБХ, полученные этим методом, достаточно близки с данными, полученными первым способом (ЭБХ как разность клинических и дневных амбулаторных показателей АД): корреляции между двумя методами оценки ЭБХ составили $r=0,64$ для САД, $r=0,59$ для диастолического АД (ДАД). В исследовании приняли участие пациенты с АГ и около половины из них принимали регулярную антигипертензивную терапию [14].

III. Методики, применяющие данные амбулаторных измерений АД, оценивают амбулаторный ЭБХ. Этот вариант ЭБХ определяют несколькими способами, как разность между первыми измерениями АД при проведении СМАД и средними дневными показателями СМАД: 1) разница между первым значением СМАД и средним дневным давлением СМАД; 2) разница между средним значением первого часа СМАД и средним дневным показателем СМАД; 3) разница между максимальным АД в первый или последний час СМАД и средним дневным значением

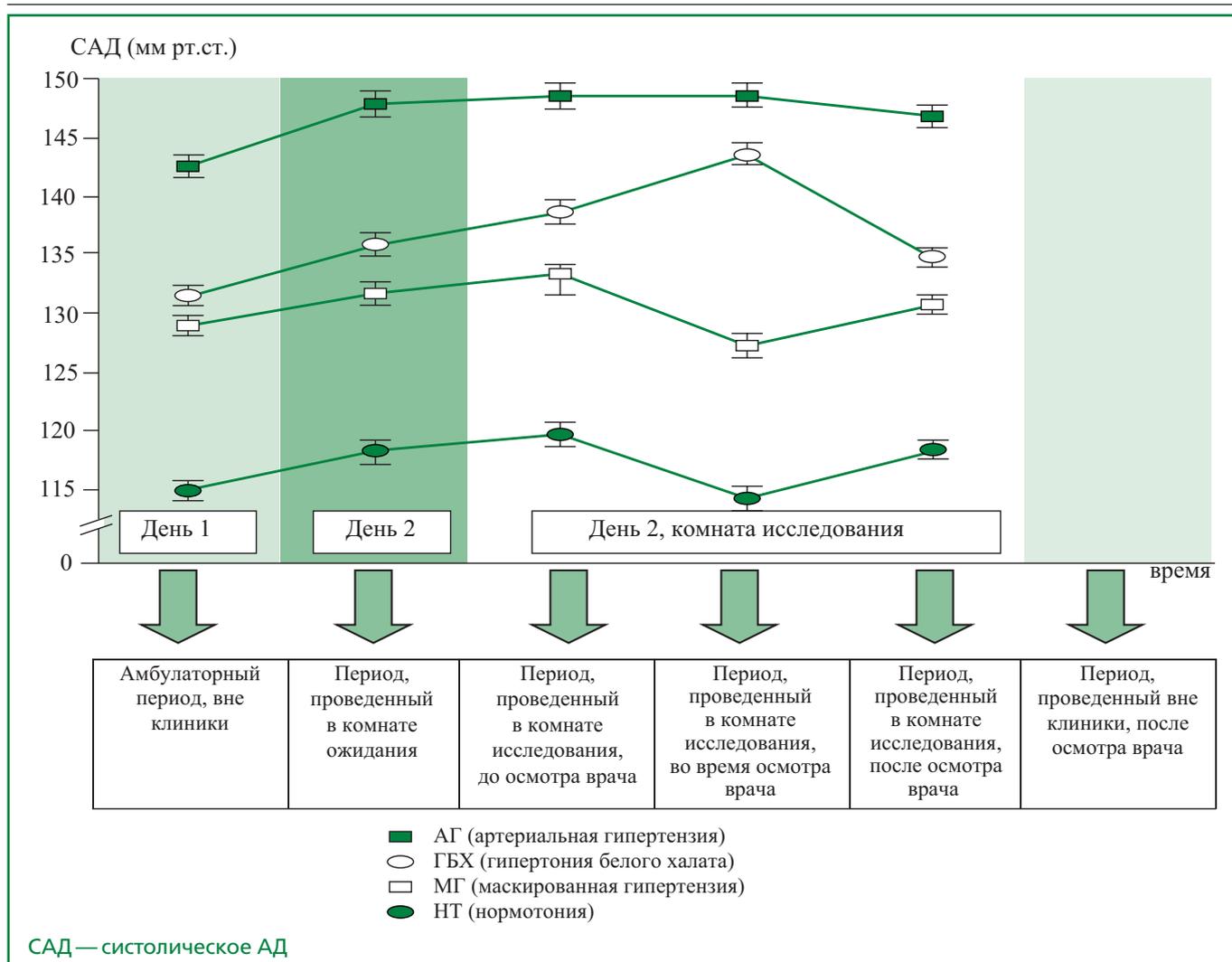


Рисунок 2. Среднее САД в комнате ожидания, в комнате исследования (до, во время, после осмотра врача) у четырех клинических групп пациентов (адаптировано по [19])

СМАД. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, с терапией и без, которым за две недели до включения в исследование отменили антигипертензивные препараты [15].

IV. Методики, использующие показатели клинических и лабораторных измерений АД, для определения ЭБХ (реактивности сердечно-сосудистой системы) характеризуются тем, что на фоне постоянного измерения АД каким либо способом (непрерывное интраартериальное определение АД, оценка АД при помощи фотоплетизмографического пальцевого аппарата Finapres или приборов, предназначенных для проведения СМАД) проводится лабораторное воздействие стрессора. В качестве стрессора может использоваться холодная проба, измерение АД врачом (оценка ЭБХ), ментальная нагрузка (устный счет, психологические тесты) и др. [16, 17]. ЭБХ в этом случае определяется как разность между средним уровнем АД во время процедуры измерения АД врачом (лабораторный уровень АД) и средним АД до визита врача (нередко измеряется в комнате отдыха).

Методика оценки ЭБХ при помощи инвазивного интраартериального измерения АД, была осуществлена G. Mancía и соавт. в 1987 году [4]. Во время непрерывного интраартериального измерения АД в стационаре у пациентов с АГ и нормотонией было выявлено повышение АД во время измерения сфигмоманометром АД на другой руке врачом или медицинской сестрой. Для определения ЭБХ можно использовать фотоплетизмографический аппарат Finapres, который снабжен маленькой манжетой на палец и инфракрасным фотоплетизмографом. В качестве примера можно привести исследование P. Lantelme и соавт. [16], где уровни АД постоянно оценивались при помощи аппарата Finapres, а ЭБХ рассчитывался, как разность между усредненными показателями АД во время лабораторного измерения АД врачом в комнате исследования и уровнями АД, зафиксированных в комнате отдыха перед исследованием. В исследовании приняли участие пациенты с АГ и нормотонией [16]. Для определения ЭБХ можно также применять аппараты для проведе-

ния СМАД, которые постоянно измеряют АД сначала в комнате отдыха, затем в комнате исследования во время воздействия лабораторной пробы (измерения АД врачом или другого стрессора). ЭБХ в этом случае рассчитывался как разность между уровнем АД при измерении врачом в комнате исследования и АД в комнате отдыха (рис. 2) на основании данных аппарата для СМАД [18, 19]. В исследованиях приняли участие пациенты с нормотонией и с АГ.

Во всех этих методиках не использовались показатели АД, полученные врачом, факт измерения АД врачом являлся лишь одним из лабораторных стрессоров для пациента. Для расчетов ЭБХ (реактивности ССС) применялись данные, полученные при помощи методик постоянной регистрации АД до и после лабораторного измерения АД врачом.

V. Методики, определения ЭБХ, на основании клинических измерений АД.

Первая группа методик (А) оценивает ЭБХ как разность между усредненными уровнями АД, измеренными врачом в клинике и показателями АД, полученными в этой же клинике медицинской сестрой, самим пациентом, автоматизированными приборами для оценки АД без участия медицинского персонала или аппаратами для проведения СМАД.

Вторая группа методик (В) также использует клинические показатели АД, но все измерения проводятся одним врачом при визите пациента в клинику.

Методики группы А. К одному из широко применяемых способов оценки ЭБХ, можно отнести методику определения его как разности между уровнями АД, зафиксированными врачом и показателями АД, полученными медицинской сестрой (или другим медицинским персоналом) [4, 20]. ЭБХ также можно вычислять как разность между цифрами АД зарегистрированными врачом на визите, и показателями АД, зафиксированными при самостоятельной оценке АД пациентом автоматическими приборами в специальной комнате [21]. ЭБХ можно рассчитать, как разность между клиническим уровнем АД, которое определено врачом, и показателями АД, полученными с использованием осциллометрических автоматизированных приборов, настроенных на оценку АД через определенные интервалы времени без технического участия медперсонала. В зарубежной литературе уровень АД, измеренный автоматизированными приборами в клинике, обозначается термином "Automated Office Blood Pressure" (АОБП). Выделяют два способа проведения методики АОБП: в присутствии врача или медицинского персонала (attended АОБП), и без (unattended АОБП) [22]. В исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), было показано, что уровни АОБП, полученные как под наблюдением медработников, так без контроля с их стороны, характеризуются практически сходными результатами [22, 23]. В представленных выше исследованиях приняли участие пациенты с АГ и нормотонией. АОБП можно оценивать аппаратами

Omron 907XL [23], ВpTRU [22] WatchBP Office и др. [21]. Кроме того, для определения ЭБХ можно использовать аппараты для проведения СМАД и установить их на все время визита пациента к врачу с интервалом измерения АД через каждые 5 минут [10]. Для того, чтобы это определение ЭБХ не напоминало оценку реактивности ССС, можно порекомендовать врачу в ручном режиме нажать кнопку измерения АД на аппарате СМАД, воспользовавшись им как прибором для измерения АД.

Методики группы В. В последние годы исследователи оценивали "затухающий офисный ЭБХ", "Office White Coat Effect Tail (OWCET)". Обычно врач в клинике для постановки диагноза пациенту проводит три измерения АД общепринятыми способами. Снижение у субъекта САД на ≥ 10 мм рт.ст., при сравнении первого и третьего измерения АД [8, 24] говорит о наличии у него затухающего клинического (иными словами, офисного) ЭБХ (OWCET). X. Humbert и соавт. отмечают, что золотой стандарт оценки ЭБХ включает в себя методику проведения СМАД, которая является трудоемкой в условиях рутинной практики, определение OWCET облегчит оценку ЭБХ врачом и у внешне здоровых лиц, и у больных с АГ. Кроме того, OWCET имеет и прогностическое значение для пациентов [8, 24]. ЭБХ также можно определить, как разность между первым показателем АД и усредненным значением последующих измерений АД (второго и третьего), проводимых врачом в клинике – ЭБХ внутри одного визита (WCE within a single visit). Также этот вид ЭБХ называют вариабельностью АД внутри одного визита [25].

VI. Новые методики оценки ЭБХ, использующие данные цифровых технологий. Во время пандемии COVID-19 отмечался значительный рост телеконсультаций врачей по поводу АГ и других заболеваний [26, 27]. В этих условиях также возможно зафиксировать ЭБХ/ГБХ. В работе J. Varochiner и соавт. было выявлено, что по результатам телеконсультирования распространенность ГБХ составила 33,1%. Пациенты имели ГБХ, если АД при телеконсультации было ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст., при домашнем самоконтроле АД $< 135/85$ мм рт.ст. Во время телеконсультации пациент выполнял два измерения АД при связи с врачом. Для амбулаторного самоконтроля АД проводилось 7-дневное СКАД на недоминантной руке, сидя, утром и вечером, двукратно, сходным аппаратом [27]. Для оценки ЭБХ/ГБХ можно использовать показатели АД, полученные в условиях виртуальной реальности. В исследовании Н. Ма и соавт. ГБХ рассчитывалась как разность между клиническими уровнями АД, оцененными врачом, и показателями АД, полученными в условиях релаксирующей виртуальной реальности, для создания которой применялись аппараты HTC VIVE Pro. Выявлено, что базовые уровни АД (измерялись пациентом самостоятельно в комнате отдыха) были сопоставимы с показателями

АД, полученными в условиях виртуальной реальности [28].

Таким образом, ЭБХ можно оценивать различными способами с использованием клинических, лабораторных и амбулаторных данных оценки АД. В последние годы наиболее широкое распространение приобрел способ его количественного определения как разности между клиническим и средним дневным амбулаторным уровнем АД. Некоторые исследователи считают его золотым стандартом оценки ЭБХ. Этот способ характеризуется достаточной доказательной базой, использованием традиционных подходов для оценки клинического и амбулаторного АД. Вместе с тем, руководствуясь задачами исследования, ученые нередко используют и другие методики определения ЭБХ.

Основные механизмы и факторы, взаимосвязанные с ЭБХ

Основные механизмы возникновения ЭБХ

Психологическая составляющая в механизме возникновения ЭБХ. Многие исследователи отмечают, что ЭБХ связан с тревожной реакцией пациента на измерения врачом АД и последующим повышением АД [3, 4]. Выделяют два типа тревожности: 1) тревожность, как черта характера личности; 2) ситуационная тревожность (тревожность состояния), которая возникает в момент проведения процедуры (в нашем случае во время процедуры измерения АД врачом) и оценивается в период проведения этой процедуры несколько раз (в частности, при помощи визуальной аналоговой шкалы – visual analog scale) [18, 19]. Было выявлено, что ЭБХ, ГБХ не взаимосвязаны с тревожностью как чертой характера [29-31] и коррелирует с показателями ситуационной тревожности [18, 19].

Далее представлены результаты исследований, которые использовали как опросники, оценивающие тревожность как личностную и ситуационную характеристику. В исследовании Т.М. Spruill и соавт. пациенты анкетировались двумя способами [18]. Первый – оценивал тревожность как черту личности, на первом визите (BSI – Brief Symptom Inventory; STAI – Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; TMAS – Taylor Manifest Anxiety Scale), опросники выдавались домой. Вторым способом характеризовался быстрыми оценками (8 раз) ситуационной тревожности (или тревожности как состояния) (от 0 до 100 баллов), при помощи visual analog scale (VAS) в комнате ожидания, в кабинете исследования до и после процедуры измерения АД врачом. Было показано, что только показатели ситуационной тревожности (усредненные 8 показателей VAS) были взаимосвязаны с показателями ЭБХ для САД и ДАД ($r=0,29$ и $r=0,26$, $p<0,05$). Ни один из показателей тревожности, как личностной характеристики, не был связан с ЭБХ для

ДАД. И только для показателей опросника BSI были выявлены слабые корреляционные связи ($r=0,16$, $p<0,05$) с ЭБХ для САД. Процедура СМАД проводилась в первый и второй день визита, и включала в себя и время, проведенное в клинике. На основании данных, полученных приборами для СМАД, ЭБХ рассчитывался, как разность уровней АД во время измерения его врачом и показателей АД до исследования, в комнате ожидания. В исследовании приняли участие пациенты с нормотонией, а также лица с АГ без антигипертензивной терапии [18].

В работе G. Ogedegbe и соавт. также было показано, что ЭБХ взаимосвязан не с тревожностью как чертой характера, а коррелировал с ситуационной тревожностью во время измерения АД врачом в клинике [19]. Протокол исследования и метод расчета ЭБХ был таким же, как в предыдущем исследовании. Тревожность, как личностная характеристика, оценивалась 3 методиками – BSI, STAI, TMAS, изучение тревожности, как состояния, проводилось методикой VAS. В этом исследовании было показано, что максимальные показатели тревожности как состояния и выраженность ЭБХ (для САД) выявлена у пациентов с ГБХ, меньшие показатели тревожности и ЭБХ – у субъектов с АГ (без терапии), не было ЭБХ и наименьшие показатели тревожности – у пациентов с нормотонией и маскированной гипертензией (МГ) (рис. 2). В работе M. Singh и соавт. было выявлено, что не только присутствие врача, но и окружающая медицинская обстановка вносят вклад в выраженность ЭБХ [32].

Две теории, связанные с уровнем тревожности пациентов в кабинете врача, могут быть рассмотрены для объяснения возникновения ГБХ и ЭБХ [19]. Первая – теория генерализованной тревоги – предполагает, что у пациентов со стабильной, генерализованной тревогой, как чертой личности пациента с большей вероятностью будет ЭБХ [29]. Однако в нескольких исследованиях [29-31], в том числе и в тех, которые уже были подробно рассмотрены [18, 19], не удалось обнаружить взаимосвязь между показателями тревожности, как чертой личности и выраженностью ЭБХ, ГБХ или офисным АД.

Вторая гипотеза предполагает условно-рефлекторный характер ЭБХ. Первоначально такие классические "безусловные стимулы" как боль, негативные эмоции, которые возникали при проведении медицинских манипуляций, при нежелательных диагнозах и т.д., приводили к преходящей тревоге и сопутствующему повышению АД (т.н. "безусловная реакция") [19, 32-34]. Впоследствии сигналы, связанные с безусловными раздражителями (например, белый халат врача, больничная обстановка) становились условными раздражителями и приобретали способность вызывать тревогу и повышение АД (рис. 3) [19].

В пользу второй теории свидетельствуют следующие данные: 1) отсутствие связей между ЭБХ и тре-

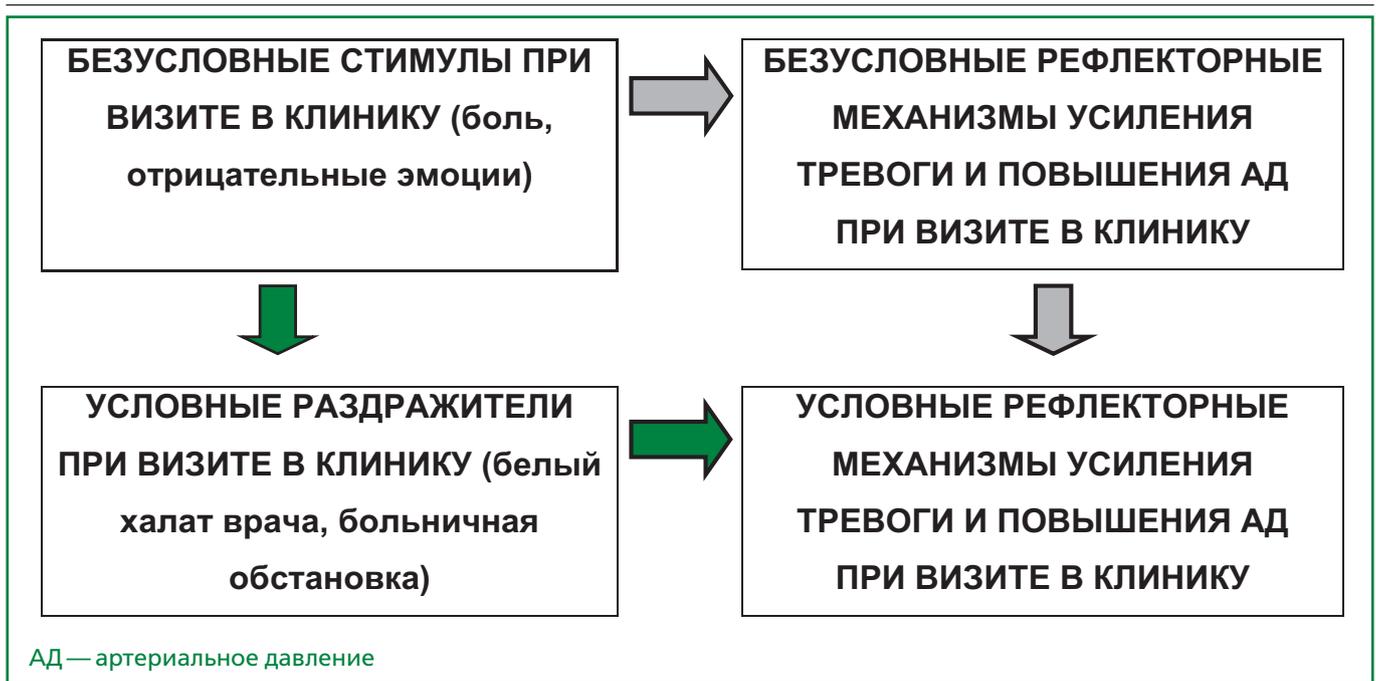


Рисунок 3. Схематичное изображение предполагаемого условного рефлекторного механизма возникновения ЭБХ/ГБХ (адаптировано по [19])

вогой как чертой личности и наличие подобных связей с ситуационной тревогой (тревогой, как состоянием); 2) снижение АД и ситуационной тревожности после ухода врача (условного раздражителя) из кабинета исследования; 3) быстрые изменения АД, ситуационной тревоги в зависимости от изменения условий (например, при переходе из зала ожидания в комнату для осмотра); 4) при сходных показателях тревожности, как черты характера у различных типов пациентов, ЭБХ выражен сильнее у лиц с высокими показателями ситуационной тревожности [18, 19, 29-32].

Основные патофизиологические аспекты ЭБХ. Возникновение ЭБХ связано с тревожной реакцией пациента на измерения врачом АД и сопровождается симпатическим прессорным ответом ССС [3, 4]. В исследовании P. Lantelme, и соавт. было показано, что у пациентов с АГ, выраженность ЭБХ и показатели, характеризующие уровень АД во время воздействия лабораторных стрессоров, коррелировали между собой. У нормотензивных субъектов эффект ЭБХ был очень слабым и не был взаимосвязан с реактивностью АД при воздействии этих же стрессорных факторов. АД оценивалось при помощи аппарата Finapres. Авторы предположили, что ЭБХ характеризуется симпатически опосредованным вазоконстрикторным ответом [16]. В другом исследовании было показано, что пациенты с АГ и реакцией САД на визит к врачу выше медианы (гиперреактивные, т.е. с выраженной ЭБХ) демонстрировали повышенную реактивность также на публичные выступления. Выделение адреналина с мочой было также выше у гиперреактивных субъектов, по сравнению

с нормореактивными. Контроль АД при выступлениях и при визите врача оценивался при помощи аппарата Finapres [17]. I. Saito и соавт. [35] обнаружили, что для группы нормотензивных пациентов и у лиц с АГ наблюдалась значительная корреляция между ЭБХ (систолическое артериальное давление в клинике и на дому) и уровнем кортизола в сыворотке крови, измеренным во время посещения клиники. При оценке ЭБХ, как степени реактивности ССС на измерение АД врачом, отмечалось повышение симпатической активности кожных и снижение активности мышечных нервов. Для оценки симпатической нервной активности применялась микронейрография, которая регистрировала импульсы от симпатических нервов кожи и мышц [36].

Взаимосвязи реактивности ССС и ЭБХ зависят от того, каким методом определяется ЭБХ. При оценке ЭБХ как разности между клиническими и амбулаторными уровнями АД, не выявлено корреляций между ЭБХ и реактивностью ССС. В работе L. Aldo Ferrara и соавт. [37] у пациентов с АГ с метаболическим синдромом и без него продемонстрировано, что ЭБХ (определялась как разница между уровнем АД в клинике и в дневное время) не был связан с реакцией АД на лабораторные стрессоры (т.е. изометрические упражнения и холодовой прессорный тест) с предполагаемыми симпатическими стимулирующими эффектами. В исследовании L. Guida и соавт. [38], при сравнении реакции ССС на изометрические упражнения и холодовой тест у пациентов с АГ без лечения, не обнаружено взаимосвязей с ЭБХ, хотя реакции на два стрессора коррелировали между собой. Показатель ЭБХ, определенный

как разница АД в клинике и в дневное время, не была взаимосвязана с реакцией АД на психологический стресс [39].

Вместе с тем, при оценке ЭБХ при помощи непрерывного измерения АД при помощи аппарата Finapres (показатели, полученные этим способом наиболее близки данным, полученным Mancía G. и соавт. при интраартериальной оценке ЭБХ), были выявлены взаимосвязи ЭБХ и реактивности ССС. В исследовании P. Lantelme и соавт. [16] реактивность АД оценивалась как разность между уровнями АД, зафиксированным в комнате отдыха, после покоя в течение 30 минут и АД во время воздействия в течение 4-5 минут трех стрессоров: 1) ментальный стрессор; 2) измерение АД врачом обычным методом (оценка ЭБХ); 3) принятие положения стоя в течение 5 минут. АД оценивалось при помощи аппарата Finapres, стрессовые ментальные нагрузки были индуцированы при помощи методики "Stroop Word Color Conflict test". ЭБХ у пациентов с АГ коррелировал с реакцией АД на ментальный стресс ($r=0,51$, $p<0,0001$) и на пробу в положении стоя ($r=0,63$, $p<0,0001$). У нормотензивных пациентов эффект ЭБХ был очень слабым и не был взаимосвязан с реактивностью АД при воздействии этих же стрессорных факторов. В исследовании P. Palatini и соавт., в котором оценка ЭБХ проводилась с использованием аппарата Finapres, также были выявлены взаимосвязи между ЭБХ и реактивностью ССС на публичные выступления. Вместе с тем, ЭБХ, оцененный, как разность между клиническим и амбулаторным дневным АД, не характеризовался такими корреляциями. Это связано с тем, что этот метод оценки ЭБХ является косвенным и не отражает истинную динамику АД на визите, а среднее дневное АД, которое включает в себя реакции АД на многие психосоциальные триггеры в течение дня и не может рассматриваться в качестве базового [17]. В исследованиях приняли участие пациенты с АГ и нормотонзией.

Таким образом, реактивность ССС у пациентов с АГ связана с выраженностью ЭБХ, который был оценен как разность уровней АД до и во время воздействия стрессора на фоне непрерывного измерения АД. У нормотензивных пациентов таких взаимосвязей не было выявлено.

Основные факторы, взаимосвязанные с ЭБХ

Корреляции психометрических показателей и ЭБХ. В исследовании В. В. Yavuz и соавт. было показано, что показатели гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale score) коррелировали с диастолическим уровнем ЭБХ [40]. В работе L. D. Jamner и соавт. было обнаружено, что у пациентов с АГ и выраженной враждебностью (применялась методика Buss-Durkee Hostility Scale) отмечалось уменьшение разницы между клиническими и амбулаторными уровнями АД за счет увеличения амбулаторных величин АД, вероятно за счет большего числа стрессорных ситуаций при межличностном

взаимодействии у этой группы больных. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, после отмены антигипертензивной терапии [41]. В обоих случаях ЭБХ оценивался как разность между клиническим и амбулаторным уровнем АД, оцененным при помощи СМАД. Участники исследования с интроверсией (оценка проводилась при помощи short-form Eysenck personality questionnaire) показали большую разницу между клиническим скрининговым и домашним САД. В исследовании участвовали пациенты, как с нормальным, так и с повышенным АД, без инсульта в анамнезе (исследование, в котором приняли участие жители японского города Ohasama) [42]. Выраженность ЭБХ зависела от воспринимаемого статуса гипертензии. Было выявлено, что субъекты, считавшие себя "гипертониками", демонстрировали большую выраженность ЭБХ и тревожность по сравнению с теми, кто воспринимал себя нормотензивными пациентами, независимо от того, какие данные были получены при проведении амбулаторного исследования АД. В исследовании приняли участие пациенты с нормотонией или с АГ без антигипертензивной терапии [29]. В обоих случаях ЭБХ оценивался как разность между клиническим и домашним уровнем АД.

Взаимосвязи социально-демографических показателей и ЭБХ. В исследовании M. Lindbaek и соавт. было показано, что среднее амбулаторное АД, пол (у женщин ЭБХ более выражен), возраст, курение, ССЗ в семейном анамнезе, антигипертензивное лечение связаны с ЭБХ, причем три последних фактора характеризуются сниженным ЭБХ. В исследовании участвовали как пациенты, направленные для верификации наличия у них АГ, так и больные с АГ, получающие регулярную антигипертензивную терапию [43]. По данным P. Gualdiero и соавт., уровень ЭБХ зависел от этнической принадлежности (у европеоидов ЭБХ выше), индекса массы тела, наличия АГ, а также от пола (у женщин ЭБХ было выше) и возраста у пациентов с ГБХ. В исследовании были включены лица с АГ без антигипертензивной терапии [44]. В другой работе было показано, что у больных с АГ, получавших регулярную антигипертензивную терапию, выраженность ЭБХ коррелировала с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), продолжительностью АГ (прямые корреляционные связи), курением, приемом алкоголя, образованием, наличием реваскуляризации, ИБС, сахарного диабета в анамнезе (обратные взаимосвязи) [45]. Во всех случаях ЭБХ определялся как разность между клиническим и амбулаторным уровнем АД.

Корреляционные связи основных и дополнительных показателей СМАД, некоторых гемодинамических показателей с ЭБХ. Некоторые гемодинамические показатели также могут быть ассоциированы со степенью выраженности ЭБХ: уровни клинического, ночного, утреннего, дневного АД, вариабельность амбулаторных показателей АД

и т.д. Обнаружена отрицательная корреляция между ЭБХ и средними дневными амбулаторными САД и ДАД. В исследовании участвовали лица с нормотонией и с АГ. Субъектов включали в исследование при отсутствии антигипертензивного лечения, клинических или лабораторных признаков сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, клапанных пороков или вторичных причин АГ [46]. В работе E. D. Manios и соавт. была обнаружена ассоциация между выраженностью ЭБХ и уровнями клинического АД у лиц с нормотонией, ГБХ и АГ, не принимавших антигипертензивные препараты, без вторичной АГ [47].

M. Vochud и соавт. выявили, что ЭБХ связан с отсутствием снижения АД в ночное время. Вероятно, что симпатическая нервная система может играть здесь ключевую роль. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, причем некоторые из них отменили антигипертензивную терапию за две недели до СМАД [48]. ЭБХ и вариабельность АД также взаимосвязаны друг с другом. В исследовании H. Fujita и соавт. было показано, что величина ЭБХ коррелировала с 24-часовой вариабельностью систолического АД и с пульсовым АД. В исследовании приняли участие пациенты с нормотонией и с АГ [49]. Пульсовое АД, по данным I. Z. Ben-Dov и соавт., у пациентов с АГ было взаимосвязано с выраженностью ЭБХ [50]. В исследовании Ohasama было показано, что пульсовое АД является независим предиктором величины разницы между скрининговым и домашним измерениями АД [51].

Кроме того, ЭБХ также связан с "показателями привыкания пациента к измерению АД" (measures of BP habituation), для краткости назовем его показатель "привыкания АД". В работе K. T. Larkin и соавт. были выделены два вида этого показателя: 1 тип – "привыкание АД" во время визита (разность между уровнями АД 1-го и 4-го измерения); 2 тип – "привыкание АД" в течение трех визитов (разность между уровнями АД 1-го и 3-го визита). У пациентов с ЭБХ, показатель "привыкания АД" для САД составил: для 1-го типа – $16,7 \pm 6,49$ мм рт.ст., для 2-го – $9,0 \pm 13,09$. У пациентов с ЭБХ коэффициент корреляции между выраженностью ЭБХ и "привыканием АД" для САД при регрессионном анализе был: для 1-го типа – $=0,479$ ($p < 0,05$), для 2-го – $=0,361$ ($p < 0,05$). У пациентов без ЭБХ (разность между клиническими и амбулаторными уровнями), показатель "привыкания АД" для САД был существенно ниже [11].

АГ также взаимосвязана с выраженностью ЭБХ. Во многих исследованиях было показано, что у значительного числа пациентов с АГ может быть выявлен ЭБХ. В исследовании W. J. Verberk и соавт. [52] было показано, что ЭБХ (при восьми измерениях АД на различных визитах) отмечался хотя бы один раз – у 75%, ЭБХ был выражен постоянно – у одной трети пациентов с АГ. В исследовании приняли участие больные с антигипертензивным лечением и без.

У пациентов с АГ старше 60 лет, получавших терапию, в 78% случаев был выявлен выраженный ЭБХ (>40 мм рт.ст.) [53].

Существуют противоречивые данные о влиянии антигипертензивной терапии на выраженность ЭБХ. При сопоставлении групп пациентов с АГ, получавших (I) и не получавших (II) антигипертензивную терапию, было выявлено, что доля пациентов с выраженным ЭБХ ($>20/10$ мм рт.ст.) была больше в группе II при использовании как СМАД так и СКАД [54]. По данным M. Lindbaek и соавт. при проведении регрессионного анализа было выявлено, что наличие антигипертензивной терапии связано со снижением выраженности ЭБХ. В исследовании участвовали пациенты, направленные для верификации наличия у них АГ и больные с АГ, получающие регулярную антигипертензивную терапию [43]. В исследовании G. Parati и соавт. было показано, что прием лизина уменьшал выраженность ЭБХ через 3 месяца на 57,6% и 77,1% ($P < 0,01$), через 12 месяцев – на 65,7% и 64,3% ($P < 0,01$) (соответственно, для САД и ДАД) [55]. В другом исследовании было выявлено, что через год после усиления антигипертензивной терапии у пациентов с неэффективным лечением АГ, ЭБХ стал ниже на $10/5$ мм рт.ст. по сравнению с уровнем ЭБХ до усиления лечения [56].

Вместе с тем, по результатам других исследований, амбулаторный ЭБХ был значительно выше у пациентов, получавших антигипертензивную терапию [57]. Разница между клиническим и амбулаторным АД, наблюдаемая до приема плацебо, уменьшалась во время приема плацебо, при этом величина ослабления была аналогична той, которая наблюдалась при лечении лекарственными препаратами [58]. Кроме того, что было показано, что у лиц, регулярно принимавших антигипертензивную терапию (71 человек), у 54 (73%) – ЭБХ было более $20/10$ мм рт.ст. (для САД/ДАД), из них у 22 (31%) пациентов было выявлено ЭБХ более $40/20$ мм рт.ст. (для САД/ДАД) [2].

Другие показатели, взаимосвязанные с ЭБХ. В исследовании J. M. Rimpel и соавт. были выявлены два новых гена-кандидата, SPG7 и RASGEF1B, связанных с показателями ЭБХ [59] у больных с АГ. Субъекты с высоким уровнями ЭБХ показали большую степень жесткости артерий и скорость распространения пульсовой волны, чем пациенты с низким показателями ЭБХ [60]. В исследовании приняли участие пациенты с контролируемой и неконтролируемой АГ и с нормотонией. В другом исследовании, в котором участвовали только пациенты с АГ, также были выявлены взаимосвязи между жесткостью артерий и ЭБХ [61]. В обоих случаях ЭБХ определялось как разность между клиническим и дневным амбулаторным АД. В работе I. Andrikou и соавт. было показано, что уровень С-реактивного белка и жесткость артерий были выше у пациентов с ГБХ по сравнению с нормотензивными пациентами, что говорит о более высокой

степени активации воспаления у этих групп больных по сравнению с "нормотониками" [62].

Исходя из сказанного выше, врач общей практики при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует учитывать, что у пожилых, у некурящих пациентов, у женщин, у лиц со значительным снижением АД на визите или на протяжении нескольких визитов, велика вероятность выявления значительных уровней ЭБХ. Вместе с тем, молодые пациенты, курильщики, мужчины [45], у которых на визите могут быть нормальные уровни АД, также требуют пристального внимания, так как они имеют большую вероятность выявления у них маскированной гипертензии, по сравнению с остальными пациентами.

Прогностическая значимость "эффекта белого халата"

Исследования, посвященные этой проблеме, условно можно разделить на две группы: первая – не связывала наличие ЭБХ с ухудшением прогноза [63, 64], вторая группа – выявляла взаимосвязи ЭБХ и прогноза пациентов с АГ и эти исследования будут рассмотрены более подробно.

Прогноз пациентов с АГ и ЭБХ

В исследовании E. Ku и соавт. было показано, что разница между клинических и амбулаторных АД ≥ 10 мм рт.ст. была связана с более высоким риском общей смертности по сравнению с контрольной группой [9]. Обнаружена U-образная зависимость разности между клиническим и амбулаторным САД и смертностью, для ДАД не было выявлено таких закономерностей. В исследовании приняли участие пациенты с АГ с хронической болезнью почек, которые принимали эффективную антигипертензивную терапию [9].

Пациенты с резистентной АГ в сочетании с ЭБХ характеризовались более высокой распространенностью ишемии миокарда, микроальбуминурией по сравнению с пациентами с резистентной АГ без ЭБХ [65]. По данным O. Thomas и соавт. показатели, характеризующие ЭБХ (для САД) у пациентов с АГ, принимавших препараты для снижения АД, были связаны со снижением функции почек, скорости клубочковой фильтрации [66]. В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с АГ, получавших регулярную антигипертензивную терапию, выраженность ЭБХ была взаимосвязана с ухудшением течения АГ в течение двух лет (компонент комбинированной конечной точки). Усиление ЭБХ на >5 мм рт.ст. в течение года, также было связано с ухудшением течения АГ на протяжении последующих 2,5 лет. Кроме того, выраженность ЭБХ у больных с АГ коррелировала с показателями индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) [67]. Исследование длилось 3,5 года. Во всех случаях ЭБХ оценивался

как разность между клиническим и амбулаторным уровнями АД. В работе M. H. Alderman и соавт. было показано, что за 14 лет наблюдения пациентов с АГ и ЭБХ (для ДАД) ≥ 4 мм рт.ст., заболеваемость инфарктом миокарда была выше по сравнению с другими пациентами, в то время как заболеваемость инсультом и смертность не от сердечно-сосудистых заболеваний не отличалась [68]. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, получавшие лечение, ЭБХ определялось как разность между уровнями АД, полученными врачом и медсестрой.

G. Mulè и соавт. при регрессионном анализе также выявили корреляции между выраженностью амбулаторного ЭБХ у пациентов с АГ (без антигипертензивной терапии) и индексом массы миокарда левого желудочка [15].

Прогноз пациентов с АГ, нормотонией и ЭБХ

Существуют также исследования, в которых помимо пациентов с АГ, приняли участие субъекты с нормотонией. В исследовании X. Humbert и соавт. было показано, что заболеваемость и смертность от ССЗ зависит от наличия ОWCET для всех конечных точек (кроме смерти от ИБС): для случаев возникновения кардиоваскулярных заболеваний, ИБС, инсульта, а также смерти от кардиоваскулярных заболеваний и инсульта [8, 24]. Кроме того, лица с ОWCET (чаще это были женщины), были значительно старше, у них чаще выявлялся сахарный диабет, повышенный общий холестерин, глюкоза, АГ. Были проанализированы данные когортного исследования (наблюдение проводилось в течение 20 лет), в котором приняли участие 5376 жителей города Губбио: с нормотонией без антигипертензивной терапии, с контролируемой АГ на фоне антигипертензивной терапии, с неконтролируемой АГ при приеме антигипертензивных препаратов, больные с АГ без лечения [8, 24]. В другом проспективном исследовании, которое продолжалось в течение 21 года, также была выявлена прогностическая значимость ЭБХ. Смертность была самой высокой в группе с ЭБХ >30 мм рт.ст. В исследовании приняли участие мужчины (с нормотонией и с АГ), которые характеризовались наличием в среднем двух факторов риска (курение более 10 сигарет в день, АГ, повышенным уровнем холестерина, триглицеридов и др.), отсутствием серьезных ССЗ, не участвовавшие в профилактических программах для ССЗ. ЭБХ оценивался, как разность между уровнями АД, полученными врачом и медсестрой [20].

Заключение

Таким образом, наличие выраженного ЭБХ у пациентов с АГ связан с ухудшением прогноза и течения АГ. Предикторами наличия значительного ЭБХ у пациентов с АГ может стать пол (женский), возраст, статус курения (отсутствие курения), европеоидная

раса, АГ, недостаточное снижения АД в ночное время, показатели стресса, интроверсии и др. Механизм возникновения ЭБХ связан с тревожным состоянием пациента во время измерения АД врачом или медицинским работником, и последующей условной рефлекторной симпатической активацией ССС и повышением АД. Несмотря на обилие методик изучения ЭБХ, в клинической и исследовательской практике

наиболее широко используется метод, который оценивает ЭБХ как разность между клиническим уровнем АД, измеренным врачом стандартным способом и амбулаторным средним дневным уровнем АД, полученным при помощи СМАД.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya (Cardiology)*. 2019;59(6): 5-11 (In Russ.) [Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5-11]. DOI:10.18087/cardio.2019.6.2595.
2. Myers MG, Reeves RA. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 1991;4(10 Pt 1):844-9. DOI:10.1093/ajh/4.10.844.
3. Parati G, Mancia G. Assessing the white-coat effect: which blood pressure measurement should be considered? *J Hypertens*. 2006;24(1):29-31. DOI:10.1097/01.hjh.0000198041.47128.05.
4. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*. 1987;9(2):209-15. DOI:10.1161/01.hyp.9.2.209.
5. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777-83. DOI:10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
6. Figueiredo VN, Martins LC, Boer-Martins L, et al. The white coat effect is not associated with additional increase of target organ damage in true resistant hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(1):1-5. DOI:10.1016/j.medcli.2012.04.031.
7. Parati G, Casadei R, Groppelli A, et al. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 1):647-55. DOI:10.1161/01.hyp.13.6.647.
8. Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, et al. Office white-coat effect tail and long-term cardiovascular risks in the Gubbio residential cohort study. *J Hypertens*. 2018;36(9):1825-1832. DOI:10.1097/HJH.0000000000001807.
9. Ku E, Hsu RK, Tuot DS, et al. Magnitude of the Difference Between Clinic and Ambulatory Blood Pressures and Risk of Adverse Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e011013. DOI:10.1161/JAHA.118.011013.
10. Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. What is the white-coat effect and how should it be measured? *Blood Press Monit*. 2002;7(6):293-300. DOI:10.1097/00126097-200212000-00001.
11. Larkin KT, Schauss SL, Elnicki DM, Goodie JL. Detecting white coat and reverse white coat effects in clinic settings using measures of blood pressure habituation in the clinic and patient self-monitoring of blood pressure. *Hum Hypertens*. 2007;21(7):516-24. DOI:10.1038/sj.jhh.1002180.
12. Gorbunov VM, Fedorova EY, Platonova EV. Multiple Modern Methods of Blood Pressure Measurement and the 2018 European Society of Hypertension Guidelines Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):126-32 (In Russ.) [Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Многообразие современных методов измерения артериального давления и Рекомендации Европейского общества гипертензии 2018 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):126-32. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-10.
13. Cuspidi C, Tadic M, Mancia G, Grassi G. White-Coat Hypertension: the Neglected Subgroup in Hypertension. *Korean Circ J*. 2018;48(7):552-64. DOI:10.4070/kcj.2018.0167.
14. Stergiou GS, Zourbaki AS, Skea I, Mountokalakis TD. White coat effect detected using self-monitoring of blood pressure at home: comparison with ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 1998;11(7):820-7. DOI:10.1016/s0895-7061(98)00038-7.
15. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Relationships between ambulatory white coat effect and left ventricular mass in arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(6):498-501. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00843-4.
16. Lantelme P, Milon H, Gharib C, et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998;31(4):1021-9. DOI:10.1161/01.hyp.31.4.1021.
17. Palatini P, Palomba D, Bertolo O, et al. The white-coat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *J Hypertens*. 2003;21(3):545-53. DOI:10.1097/00004872-200303000-00020.
18. Spruill TM, Pickering TG, Schwartz JE, et al. The impact of perceived hypertension status on anxiety and the white coat effect. *Ann Behav Med*. 2007;34(1):1-9. DOI:10.1007/BF02879915.
19. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, et al. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2459-65. DOI:10.1001/archinte.168.22.2459.
20. Strandberg TE, Salomaa V. White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2000;21(20):1714-8. DOI:10.1053/ehj.1999.2042.
21. Tougaard BG, Laursen KS, Jensen JD, Buus NH. Comparison of self- and nurse-measured office blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit*. 2020;25(5):237-41. DOI:10.1097/MBP.0000000000000453.
22. Myers MG, Asmar R, Staessen JA. Office blood pressure measurement in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1104-1107. DOI:10.1111/jch.13276.
23. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*. 2018;71:848-57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
24. Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, et al. Impact of Sex on Office White Coat Effect Tail: Investigating Two Italian Residential Cohorts. *Sci Rep*. 2019;9(1):17237. DOI:10.1038/s41598-019-53109-1.
25. Ma W, Yang Y, Qi L, Zhang B, et al. Relation between Blood Pressure Variability within a Single Visit and Stroke. *Int J Hypertens*. 2021;2021:2920140. DOI:10.1155/2021/2920140.
26. Woodall T, Ramage M, LaBruyere JT, et al. Telemedicine Services During COVID-19: Considerations for Medically Underserved Populations. *J Rural Health*. 2021;37(1):231-4. DOI:10.1111/jrh.12466.
27. Barochiner J, Marín MJ, Janson JJ, et al. White Coat Uncontrolled Hypertension in Teleconsultation: A New and Frequent Entity. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):155-61. DOI:10.1007/s40292-021-00498-y.
28. Ma H, Bian Y, Wang Y, et al. Exploring the effect of virtual reality relaxation environment on white coat hypertension in blood pressure measurement. *J Biomed Inform*. 2021;116:103721. DOI:10.1016/j.jbi.2021.103721.
29. Donner-Banzhoff N, Chan Y, Szalai JP, Hilditch JR. Is the 'clinic-home blood pressure difference' associated with psychological distress? A primary care-based study. *J Hypertens*. 1997;15(6):585-90. DOI:10.1097/00004872-199715060-00003.
30. Coelho R, Santos A, Ribeiro L, et al. Differences in behavior profile between normotensive subjects and patients with white-coat and sustained hypertension. *J Psychosom Res*. 1999;46(1):15-27. DOI:10.1016/s0022-3999(98)00054-3.
31. Friedman R, Schwartz JE, Schnall PL, et al. Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosom Med*. 2001;63(1):19-31. DOI:10.1097/00006842-200101000-00003.
32. Singh M, Singh N, Pahuja H, et al. White Coat Effect: Is It Because of the Hospital Setting, or Is It Physician-Induced? *Cureus*. 2023;15(4):e38144. DOI:10.7759/cureus.38144.
33. Reiff S, Katkin ES, Friedman R. Classical conditioning of the human blood pressure response. *Int J Psychophysiol*. 1999;34(2):135-45. DOI:10.1016/s0167-8760(99)00071-9.
34. Dykman RA, Gant WH. Experimental psychogenic hypertension: blood pressure changes conditioned to painful stimuli (schizokinosis). *Integr Physiol Behav Sci*. 1997;32(3):272-87. DOI:10.1007/BF02688625.
35. Saito I, Takeshita E, Kawabe H, Saruta T. Serum cortisol in the white coat phenomenon. *Blood Press Monit*. 1996;1(4):381-3.
36. Grassi G, Turri C, Vailati S, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the 'white-coat' effect. *Circulation*. 1999;100:222-5. DOI:10.1161/01.cir.100.3.222.
37. Aldo Ferrara L, Guida L, Ferrara F, et al. Blood pressure at rest, during 24 h monitoring and in response to sympathetic stimulation in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;117:312-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.04.085.

38. Guida L, Iannuzzi R, Crivaro M, et al. Clinic–daytime blood pressure difference and cardiovascular damage. *J Hypertens.* 1999;17:331-7. DOI:10.1097/00004872-199917030-00005.
39. Tsai PS. Determinants of the white-coat effect in normotensives and never-treated mild hypertensives. *Clin Exp Hypertens.* 2003;25:443-54. DOI:10.1081/ceh-120024987.
40. Yavuz BB, Yavuz B, Tayfur O, et al. White coat effect and its clinical implications in the elderly. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(4):306-15. DOI:10.1080/10641960802621341.
41. Jamner LD, Shapiro D, Hui KK, et al. Hostility and differences between clinic, self-determined, and ambulatory blood pressure. *Psychosom Med.* 1993;55(2):203-11. DOI:10.1097/00006842-199303000-00009.
42. Hozawa A, Ohkubo T, Obara T, et al. Introversion associated with large differences between screening blood pressure and home blood pressure measurement: The Ohasama study. *J Hypertens.* 2006;24(11):2183-9. DOI:10.1097/01.hjh.0000249695.81241.35.
43. Lindbaek M, Sandvik E, Liødden K, et al. Predictors for the white coat effect in general practice patients with suspected and treated hypertension. *Br J Gen Pract.* 2003;53(495):790-3.
44. Dolan E, Stanton A, Atkins N, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 2004;9(6):307-9. DOI:10.1097/00126097-200412000-00007.
45. Andreeva GF, Smirnova MI, Gorbunov VM, et al. Main Factors Related with the White Coat Effect Level in Patients with Arterial Hypertension and Bronchial Asthma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):212-20 (In Russ.) Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., и др. Основные факторы, взаимосвязанные с выраженностью эффекта "белого халата" у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(2):212-20. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-11.
46. Zakopoulos NA, Kotsis VT, Pitiriga VCh, et al. White-coat effect in normotension and hypertension. *Blood Press Monit.* 2002;7(5):271-6. DOI:10.1097/00126097-200210000-00004.
47. Manios ED, Koroboki EA, Tsigoulis GK, et al. Factors influencing white-coat effect. 2008;21(2):153-8. DOI:10.1038/ajh.2007.43.
48. Bochud M, Bovet P, Vollenweider P, et al. Association between white-coat effect and blunted dipping of nocturnal blood pressure. *Am J Hypertens.* 2009;22(10):1054-61. DOI:10.1038/ajh.2009.133.
49. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. White-Coat and Reverse White-Coat Effects Correlate with 24-h Pulse Pressure and Systolic Blood Pressure Variability in Children and Young Adults. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(2):345-52. DOI:10.1007/s00246-015-1283-5.
50. Ben-Dov IZ, Perk G, Ben-Arie L, et al. Pulse pressure is more susceptible to the white coat effect than is systolic blood pressure: observations from real-life ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2004;17(6):535-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2004.02.018.
51. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, et al. Factors affecting the difference between screening and home blood pressure measurements: the Ohasama Study. *J Hypertens.* 2001;19(1):13-9. DOI:10.1097/00004872-200101000-00002.
52. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, et al. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *J Hypertens.* 2006;24(12):2357-63. DOI:10.1097/01.hjh.0000251894.17132.54.
53. Amado P, Vasconcelos N, Santos I, et al. Arterial hypertension difficult to control in the elderly patient. The significance of the "white coat effect". (in Portuguese) *Rev Port Cardiol.* 1999;18(10):897-906.
54. Stergiou GS, Efstathiou SP, Argyraki CK, et al. White coat effect in treated versus untreated hypertensive individuals: a case-control study using ambulatory and home blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):124-8. DOI:10.1016/j.amjhyper.2003.09.016.
55. Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Attenuation of the 'white-coat effect' by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. *Hypertension.* 2000;35(2):614-20. DOI:10.1161/01.hyp.35.2.614.
56. Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension.* 2014;64(5):1067-72. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03140.
57. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, et al. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit.* 2003;8(1):37-40. DOI:10.1097/00126097-200302000-00008.
58. Parati G, Omboni S, Mancia GJ. Difference between office and ambulatory blood pressure and response to antihypertensive treatment. *Hypertens.* 1996;14(6):791-7. DOI:10.1097/00004872-199606000-00016.
59. Rimpelä JM, Niiranen T, Jula A, et al. Genome-wide association study of white-coat effect in hypertensive patients. *Blood Press.* 2019;28(4):239-49. DOI:10.1080/08037051.2019.1604066.
60. Cao R, Yue J, Gao T, et al. Relations between white coat effect of blood pressure and arterial stiffness. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(11):1427-35. DOI:10.1111/jch.14573.
61. de Simone G, Schillaci G, Chinali M, et al. Estimate of white-coat effect and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2007;25(4):827-31. DOI:10.1097/HJH.0b013e32801d1f62.
62. Andrikou I, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Similar levels of low-grade inflammation and arterial stiffness in masked and white-coat hypertension: comparisons with sustained hypertension and normotension. *Blood Press Monit.* 2011;16(5):218-23. DOI:10.1097/MBP.0b013e32834af710.
63. Faria J, Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, et al. Long-term cardiovascular risk of white-coat hypertension with normal night-time blood pressure values. *Blood Press Monit.* 2019;24(2):59-66. DOI:10.1097/MBP.0000000000000364.
64. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension.* 1997;29(6):1218-24. DOI:10.1161/01.hyp.29.6.1218.
65. Modolo R, Ruggeri Barbaro N, de Faria AP, et al. The white-coat effect is an independent predictor of myocardial ischemia in resistant hypertension. *Blood Press.* 2014;23(5):276-80. DOI:10.3109/08037051.2014.883194.
66. Thomas O, Shipman KE, Day K, et al. Prevalence and determinants of white coat effect in a large UK hypertension clinic population. *J Hum Hypertens.* 2016;30(6):386-91. DOI:10.1038/jhh.2015.95.
67. Andreeva GF, Smirnova MI, Gorbunov VM, et al. Relationship of the White Coat Effect with Endpoints and Several Prognostic Indicators in Hypertensive Patients Treated with Regular Antihypertensive Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(6):648-55 (In Russ.) [Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., и др. Взаимосвязь выраженности эффекта белого халата с конечными точками и некоторыми прогностическими показателями у пациентов с артериальной гипертензией, получавших регулярную антигипертензивную терапию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(6):648-55. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-03.
68. Alderman MH, Ooi WL, Madhavan S, Cohen H. Blood pressure reactivity predicts myocardial infarction among treated hypertensive patients. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(9):859-66. DOI:10.1016/0895-4356(90)90069-2.

Сведения об Авторах/About the Authors

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]

eLibrary SPIN 5401-4631, ORCID 0000-0001-6104-0135

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]

eLibrary SPIN 5111-1303, ORCID 0000-0001-5195-8997

Антипушина Диана Николаевна [Diana N. Antipushina]

eLibrary SPIN 7040-9401, ORCID 0000-0001-9267-4931

Платонова Елена Вячеславовна [Elena V. Platonova]

eLibrary SPIN 8255-2796, ORCID 0000-0003-3506-6168