Основные факторы, взаимосвязанные с выраженностью эффекта «белого халата» у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой

Андреева Г.Ф.*, Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н.

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

Цель. Изучить основные взаимосвязи показателей, характеризующих эффект «белого халата» (ЭБХ) у больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с бронхиальной астмой (БА), которые получали препараты для лечения АГ и БА в условиях рутинной клинической практики.
Материал и методы. Были проанализированы данные проспективного когортного исследования больных с АГ, часть из которых имели БА вне обострения. Были сформированы две группы больных: в первую, контрольную группу были включены пациенты с АГ без БА, во вторую – с АГ+БА. Исследование состояло из трех визитов (исходный визит, через 6 и через 12 мес) и периода сбора данных об исходах (30,1±7,6 мес наблюдения). На 1 и 3 визитах проводили клинические измерения АД (сидя и стоя), суточное мониторирование (СМАД), спирометрию, клинический и биохимический анализы крови, анкетирование опросниками, оценивающими контроль над БА (ACQ) и КЖ больных (опросник GWBQ), на 2 визите выполнялось клиническое измерение АД и при необходимости – коррекция доз принимаемых препаратов.
Результаты. В исследование было включено 125 больных, 28 мужчин, 97 женщин. В первую группу пациентов было включено 85 человек, во вторую – 40. У больных 1 группы наличие таких признаков, как ишемическая болезнь сердца, реваскуляризации артерий в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшей выраженностью ЭБХ. У пациентов 2 группы наличие сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта, высшего образования сопровождалось меньшим проявлением ЭБХ по сравнению с остальными. В исследуемых группах были выявлены корреляции между выраженностью ЭБХ и следующими параметрическими показателями: в 1 группе больных были обнаружены обратные взаимосвязи между уровнями ЭБХ и показателями функции внешнего дыхания, степенью ночного снижения АД и ЧСС, разностью между АД стоя и АД сидя, и прямые корреляции с переменными эхокардиографии, характеризующими выраженность гипертрофии левого желудочка, с возрастом, продолжительностью АГ и индексом массы тела. У пациентов 2 группы были выявлены обратные корреляции между выраженность ЭБХ и показателями эхокардиографии, отражающими функциональное состояние левого желудочка, разностью между уровнем АД стоя и АД сидя, а также прямые корреляционные связи с массой тела, индексом массы тела.
Заключение. Таким образом, для больных с АГ без БА наличие ИБС, реваскуляризации в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшим проявлением ЭБХ, а уровень ЭБХ зависел от роста, функции внешнего дыхания, степени ночного снижения АД, от разности между показателями АД стоя и сидя (обратные связи), гипертрофии левого желудочка, возраста, продолжительности АГ, индекса массы тела (прямые взаимосвязи). У пациентов из группы АГ+БА присутствие таких факторов, как СД, заболевания желудочно-кишечного тракта, высшее образование характеризовалось меньшей выраженностью ЭБХ. У этих больных уровень ЭБХ был связан с функциональным состоянием ЛЖ, с разностью между АД стоя и АД сидя (обратные связи), с весом и индексом массы тела (прямые корреляции).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, суточное мониторирование артериального давления, эффект «белого халата», ортостаз.

Для цитирования: Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н. 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):212-220. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-11.

Main Factors Related with the White Coat Effect Level in Patients with Arterial Hypertension and Bronchial Asthma

Andreeva G.F.*, Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the main relationships of the white coat effect (WCE) levels in patients with arterial hypertension (AH) with bronchial asthma (BA) who treated with AH and BA drugs in routine clinical practice.
Material and Methods. We analyzed the prospective cohort study data of AH patients, some of them had BA without exacerbation. We have formed two groups of patients:1 - control group, patients with AH without BA, the second - with AH + BA. The study consisted of three visits (first visit, 6 months and 12 months visits) and data collection period (30.1±7.6 months of follow-up). The following procedures were performed at the first and 12 month visits: clinical blood pressure (BP) measurements (sitting and standing), 24-hour monitoring ambulatory (ABPM), spirometry, clinical and biochemical blood tests, BA control questionnaires (ACQ) and quality of life (QL) questionnaire (GWBQ), at the second visit clinical BP measurement was performed and, if necessary, the drug dose was corrected.
Results. The study included 125 patients, 28 men, 97 women. The first group of AH patients without BA included 85 people, the second (AH + BA) - 40. In AH patients without BA with ischemic heart disease, arterial revascularization, regular alcohol intake and smoking we identified the association with the lower WCE levels. In AH+BA patients with diabetes mellitus, gastrointestinal diseases, higher education was identified WCE decrease. In AH patients without asthma we found inverse relationships WCE levels with respiratory function parameters, the nighttime BP decrease, heart rate and the difference between standing and sitting BP levels, and correlations with the EchoCG variables (the left ventricular hypertrophy (LVH) indices), with age, AH duration and body mass index (BMI). In patients with AH + BA we found inverse correlations between WCE levels and some EchoCG variables, the difference between standing and sitting BP levels, and correlations with body weight, BMI.
Conclusion. Thereby, in AH patients without BA with ischemic heart disease, revascularization, regular alcohol intake, smoking we identified the association with the lower WCE levels. This patients WCE indices had inverse correlations with height, respiratory function parameters, the BP nighttime decrease, the difference between standing and sitting BP levels and direct relationships with EchoCG variables of LVH, age, AH duration and BMI. In AH + BA patients with diabetes, gastrointestinal diseases, higher education we found relationships with lesser WCE manifestation. WCE levels in this group had inverse correlations with some EchoCG indicators, the standing and sitting BP difference and direct relations with weight and BMI.

Key words: arterial hypertension, bronchial asthma, 24-hour blood pressure monitoring, white coat effect, orthostasis.

For citation: Andreeva G.F., Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N. Main Factors Related with the White Coat Effect Level in Patients with Arterial Hypertension and Bronchial Asthma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):212-220. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-11.

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

Received/Поступила: 03.12.2020
Accepted/Принята в печать: 25.02.2021

Введение

Общеизвестно, что гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в экономически развитых странах, в том числе, и в России [1,2]. Существует много способов оценки уровня артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертензией (АГ). Условно эти методы можно разделить на две большие группы: 1) клиническое измерение АД, которое осуществляется на приеме у врача; 2) амбулаторная оценка АД, которая в последнее время чаще проводится при помощи автоматических и полуавтоматических приборов. По данным многочисленных исследований у больных с АГ чаще выявляются более высокие уровни клинического АД по сравнению с амбулаторными показателями АД [3]. В большей степени это связано с тревожной реакцией пациентов на измерения АД врачом и симпатическим прессорным ответом сердечно-сосудистой системы [4-6]. Существует большое количество методов, оценивающих эффект повышения АД на приеме у врача, однако чаще этот феномен оценивают, как разность между клиническим и амбулаторным АД, и при превышении первого над вторым называют его эффектом «белого халата» (ЭБХ) [7-9]. При оценке уровня клинического АД и при назначении антигипертензивных препаратов необходимо учитывать наличие ЭБХ у больного с АГ.

Вместе с тем практически нет работ, оценивающих взаимосвязи, выраженность, основные закономерности ЭБХ у пациентов с АГ в сочетании с БА. Важность этой проблемы обусловлена несколькими причинами: во-первых, пациентам с АГ и БА необходим регулярный прием препаратов для лечения бронхиальной астмы, в частности, глюкокортикоидов, которые повышают АД за счет различных механизмов (воздействуя на гладкомышечную ткань и на эндотелий сосудов, на дистальный отдел нефрона и др.) и β_2- агонистов, влияющих на тонус симпатической нервной системы. Эти препараты могут повлиять на оба компонента ЭБХ (и на клинический, и на амбулаторный уровень АД) и в различной степени изменить выраженность и свойства ЭБХ. Во-вторых, сочетание АГ с болезнями нижних дыхательных путей и, особенно, бронхиальной астмой (БА) является наиболее частым [10,11].

Соответственно, целью представленного исследования было оценить в проспективном наблюдении основные взаимосвязи показателей, характеризующих ЭБХ у больных с АГ в сочетании с БА, которые получали препараты для лечения АГ и БА в условиях рутинной клинической практики.

Материал и методы

Исследование было сравнительным, проспективным, когортным. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПМ. Исследование состояло из двух частей: длительное наблюдение, состоящее из трех визитов (исходный визит, через 6 и 12 мес) и периода сбора данных об исходах (30,1±7,6 мес наблюдения). Предполагалось скринирование и отбор в исследование пациентов с АГ из рутинной амбулаторной практики кардиолога государственного бюджетного учреждения здравоохранения. Впоследствии для проспективного исследования из этих пациентов было сформировано две группы: 1 группа пациентов с АГ без БА, 2 группа – АГ в сочетании с БА.

Исходно у всех включенных в это исследование проводился сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, спирометрия, клинические и амбулаторные измерения АД, оценивались показатели качества жизни (КЖ). Перед включением в исследование больные получали препараты, входящие в отечественные и международные рекомендации по лечению АГ, БА, длительность терапии была 2 и более нед. На протяжении всего исследования терапия могла корректироваться так, как это происходит в рутинной практике. Затем были сформированы две группы больных: 1 группа включала в себя пациентов с АГ без БА (n=85), 2 группа – с АГ в сочетании с БА (n=40). Исследование длилось год и состояло из трех визитов: исходный визит, через 6 и через 12 мес. На 1 и 3 визите проводили клинические измерения АД, суточное мониторирование АД (СМАД), клинический и биохимический анализ крови, спирометрию, анкетирование опросниками, оценивающими КЖ (GWBQ – General Well-Being

Questionnaire) [12,13] и контроль над БА (ACQ – Asthma Control Questionnaire) [14], на 2 визите выполнялось клиническое измерение АД и коррекция доз принимаемых препаратов.

Критерии включения: 1) информированное согласие больного на участие в исследовании; 2) возраст от 30 до 79 лет; 3) ГБ I-III стадии, АГ 1-2 степени, риск 1-3; 4) стабильная АГ и регулярная антигипертензивная терапия в течение не менее 2 нед перед включением в исследование; 5) документированная БА.

Критерии исключения: 1) состояния, препятствующие проведению СМАД (например, плохая переносимость СМАД, выраженные нарушения ритма сердца и др.); 2) ночной режим работы; 3) разовые значения САД⩾180 мм рт. ст. или ДАД⩾115 мм рт. ст. при клиническом измерении АД, проведении СМАД или самоконтроле АД; 4) обострение или декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний; 5) беременность.

Клиническое АД измерялось трижды в положении пациента сидя после 15-минутного отдыха и один раз – стоя через одну минуту. СМАД осуществлялось при помощи прибора Microlife Wath BP 03 (Швейцария). Измерение АД в дневное время (07.00-23.00) проводилось каждые 15 мин, в ночное время (23.00-07.00) – каждые 30 мин. Результаты проведения СМАД считались валидными в случае: 1) если продолжительность мониторирования была не менее 23 ч; 2) наличия 56 успешных измерений; 3) отсутствия «пробелов» в записи результатов СМАД длительностью более 1 часа.

Индекс массы тела (ИМТ) оценивался по следующей формуле: ИМТ=масса тела (кг)/рост (м)^2. Регулярность приема алкоголя оценивалась следующим образом: 1) не употребляет; 2) употребляет редко (меньше 1 раза в нед), причем, суточное количество этанола <2 стандартных доз алкоголя (18 мл этанола) для мужчин и ⩽1 стандартной дозы для женщин; 3) 1 и больше раз в нед, причем, суточное количество этанола >2 стандартных доз алкоголя (18 мл этанола) для мужчин и >1 стандартной дозы для женщин.

Оценивались следующие шкалы опросника КЖ (GWBQ): I – физическое самочувствие (жалобы), II – работоспособность, III – положительное психологическое самочувствие, IV – отрицательное психологическое самочувствие, V – психологические способности, VI – социальное самочувствие, VII – социальные способности. При применении опросника ACQ оценивались ответы на 5 вопросов, касающихся симптомов астмы ночью и утром, ограничения активности, одышки и затруднения дыхания по 7-бальной шкале (0 – хороший контроль, 6 баллов – плохой контроль) за последнюю неделю. По результатам анкетирования опросником ACQ астма считалась контролируемой при показателях <0,75 балла, неконтролируемой – при показателях >1,50 балла, в пределах 0,75-1,5 балла – частично контролируемой [14]. На втором визите проводился только осмотр больного и клиническое измерение АД.

Изучалась взаимосвязь показателей ЭБХ и событий, отнесенных к комбинированной конечной точке. С этой целью за пациентами, участвовавшими в исследовании, осуществлялось проспективное наблюдение в течение 2,5 лет после заключительного 3 визита к врачу поликлиники. Необходимо напомнить, что запланированная продолжительность исследования должна составить 3,5 года, из них в течение 1 года больной должен будет наблюдаться в поликлинике у врача (три визита), и 2,5 года составит период сбора данных об исходах. К комбинированной конечной точке отнесены следующие состояния: смерть по любой причине, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация артерий, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), развитие фибрилляции предсердий.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 21 (IBM Inc., США). В представленной работе использовалась описательная статистика: анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок, оценка частот изучаемых показателей. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа взаимосвязей использовалась логистическая регрессия. При расчетах статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Данные представлены в виде средних величин (M) и ошибки средней (m). Для параметрических и непараметрических переменных проводился корреляционный анализ (корреляции Пирсона, определение критерия Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. При сравнении показателей двух групп (АГ без БА и АГ+БА) проводилась поправка на пол, возраст.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

Для участия в исследовании было отобрано 125 больных, 28 мужчин (22%), 97 женщин (78%). Средний возраст участников составил 62,6±8,8 лет, продолжительность АГ 11,6±8,6, продолжительность БА 9,3±11,9 лет, рост 163,1±7,5 см, масса тела 82,6±15,7 кг. В 1 группу (больные с АГ без БА) было включено 85 пациентов, во 2 (больные с АГ в сочетании с БА) – 40 человек. Все больные получали антигипертензивную терапию в соответствии с отечествен-

Table 1. Baseline Patient Data at Inclusion Visit
Таблица 1. Исходные данные пациентов на визите включения

Параметр	1 группа (n=85)	2 группа (n=40)
Женщины, n (%)	62 (72,9)	35 (87,5)
Возраст, лет	62,2±0,9	63,4±1,4
Длительность АГ, лет	11,3±0,9	12,2±1,4
Длительность БА, лет	0	9,3±0,5
Курение, в т.ч. в прошлом, n (%)	47 (55,3)	26 (65)
Рост, см	164,3±0,8	161,9±1,1
Масса тела, кг	83,9±1,6	81,3±2,5
ИМТ, кг/м^2	30,9±0,5	30,9±0,9
Прием двух или более антигипертензивных препаратов, n (%)	65 (76,5)	24 (60)*
Прием двух или более препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, n (%)	26 (30,6)	6 (15)***
ОФВ$_1$, л	2,5±0,09	1,8±0,1***
ОНМК, n (%)	14 (16,5)	3 (7,5)
ИБС, %	6	5

Данные представлены в виде M±m, если не указано иное

*p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с 1 группой

АГ – артериальная гипертония, БА – бронхиальная астма, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду

Table 2. Main blood pressure levels at the inclusion visit
Таблица 2. Основные показатели АД на визите включения

Параметр	1 группа (n=85)	2 группа (n=40)
Клиническое АД, мм рт.ст.		
САД сидя	142,5±1,8	139,8±2,3
ДАД сидя	86,5±1,0	88,3±1,4
ЧСС сидя	72,7±1,1	76,7±1,9
САД стоя	142,5±2,0	141,8±2,6
ДАД стоя	90,3±0,93	90,1±1,4
ЧСС стоя	76,6±1,3	80,3±2,1
Амбулаторное АД по результатам СМАД, мм рт.ст.		
САД24	121,2±1,1	123,8±1,5
ДАД24	72,9±0,8	73,6±1,0
САД день	124,2±1,1	126,5±1,6
САД ночь	109,5±1,2	111,8±1,9
Уровни ЭБХ		
ЭБХ для САД	15,5±1,4	13,1±2,0
ЭБХ для ДАД	10,0±0,7	12,0±1,1

Данные представлены в виде M±m

p>0,05 для всех межгрупповых сравнений

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СМАД – суточное мониторирование АД, 24 – среднесуточный показатель АД, АД день – средний дневной уровень АД, АД ночь – средний ночной уровень АД, ЭБХ – эффект «белого халата»

ными и международными рекомендациями по лечению АГ. При сопоставлении групп АГ без БА и АГ+БА не было выявлено статистически значимых различий в количестве пациентов, принимавших антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Вместе с тем бета-адреноблокаторы в группе АГ принимало 60% пациентов, в группе АГ+БА – лишь 20%, в этой же группе реже использовалась комбинированная антигипертензивная терапия (табл. 1).

В группе больных с АГ+БА у 34 пациентов (86%) была выявлена аллергическая, у 6 больных (14%) – неаллергическая форма бронхиальной астмы. Большинство пациентов с БА (85%) применяли ту или иную ингаляционную терапию: ингаляционные глюкокортикостероиды использовали 20 человек (50%), длительно действующие β_2-агонисты – 22 (55%), коротко действующие β_2-агонисты – 12 (30%), коротко действующие м-холинолитики – 7 (17,5%), длительно действующие м-холинолитики – 2 (5%), пероральные препараты аминофиллина – 3 пациента (7,5%) и антилейкотриеновые препараты – 1 (2,5%).

По результатам анкетирования опросником ACQ были получены следующие исходные данные: у 27,5% больных суммарное количество баллов было <0,75 (контролируемая БА), у 49 % – >1,50 балла (неконтролируемая БА), у остальных – в пределах 0,75-1,5 балла (частично контролируемая БА) [14].

Пациенты двух групп статистически значимо не отличались по полу, возрасту, давности АГ, курению, количеству лиц с сопутствующими заболеваниями, ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 1). Кроме того, у больных в этих группах не выявлено статистически значимых различий как в клинических, так и в амбулаторных усредненных уровнях АД. ЭБХ в обеих группах также был сопоставим (табл. 2). Исходные показатели КЖ у больных с АГ+БА были хуже, чем у пациентов с АГ по шкалам I и V (физическое самочувствие и психологические способности, соответственно, p<0,05) (табл. 3).

Оценка взаимосвязей (определение критерия Фишера) между выраженностью ЭБХ и непараметрическими показателями (пол, образование, семейный статус и др.)

У больных 1 группы наличие ИБС, реваскуляризации артерий в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшим проявлением ЭБХ по сравнению с другими пациентами (табл. 3).

Table 3. Key indicators of quality of life (GWBQ questionnaire) at the inclusion visit

Таблица 3. Основные показатели КЖ (опросник GWBQ) на визите включения

Шкала GWBQ (баллы)	1 группа (n=85)	2 группа (n=40)
I	8,62±0,5	12,52±0,9***
II	15,11±0,3	14,31±0,4
III	7,76±0,2	6,96±0,5
IV	8,67±0,6	9,26±0,7
V	16,16±0,4	14,47±0,6*
VI	6,96±0,2	6,28±0,3
VII	14,65±0,4	13,5±0,5

Данные представлены в виде M±m

*p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с 1 группой

Шкалы опросника КЖ (GWBQ): I – физическое самочувствие (жалобы); II – работоспособность; III – положительное психологическое самочувствие; IV – отрицательное психологическое самочувствие; V – психологические способности; VI – социальное самочувствие, VII – социальные способности

У больных 2 группы присутствие таких факторов, как сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, высшее образование характеризовалось менее выраженным проявлением ЭБХ. У больных обеих групп не отмечалось корреляций с комбинированной первичной конечной точкой (n=20) (табл. 4).

Не было выявлено корреляций ЭБХ (в обеих группах) с другими факторами (пол, семейный статус, количество сопутствующих заболеваний, нарушения ритма сердца, эндокринные заболевания, острая недостаточность мозгового кровообращения+транзиторная ишемическая атака, количество принимаемых антигипертензивных препаратов и лекарственных средств для лечения сопутствующих заболеваний, прием антиагрегантов, антикоагулянтов, антиаритмических препаратов, гормонов щитовидной железы, статинов, наличие группы инвалидности). Период сбора данных об исходах после 3 визита пациента к врачу в поликлинику составил 30,1±7,6 мес.

Оценка взаимосвязей между выраженностью ЭБХ и параметрическими показателями (определение коэффициента корреляции по Пирсону)

Необходимо отметить, что для статистического анализа использовались показатели, рассчитанные из общего количества наблюдений, проведенных за 12 мес. Таким образом, количество наблюдений в первой группе составило 161, во второй – 78.

У пациентов 1 группы увеличение таких показателей, как рост, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) было сопряжено с меньшим проявлением ЭБХ. С другой стороны, более высокие эхокардиографические показатели, такие как толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки, возраст, продолжительность АГ, ИМТ, уровень ионов калия в крови сопровождалось более выраженным ЭБХ (табл. 5). Гемодинамические показатели также коррелировали с уровнем ЭБХ у больных этой группы. У пациентов 1 группы при большей степени ночного снижения САД, ДАД, ЧСС показателя разности между уровнями АД стоя и АД сидя отмечалось снижение показателей ЭБХ.

У пациентов 2 группы увеличение таких показателей, как масса тела, ИМТ было сопряжено с усилением проявления ЭБХ. С другой стороны, более высокие эхокардиографические показатели – фракция выброса ЛЖ, конечный диастолический и конечный систолический размер левого желудочка, размер левого

Table 4. Factors (nonparametric indicators) associated with the severity of the white coat effect in patients of the study groups

Таблица 4. Факторы (непараметрические показатели), взаимосвязанные с выраженностью ЭБХ у больных исследуемых групп

Непараметрические показатели	1 группа (n=85)		2 группа (n=40)	
	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД
Образование	НЗ	НЗ	НЗ	F=3,2 (p<0,03)
Прием алкоголя	F=3,4 (p<0,01)	F=3,5 (p<0,01)	НЗ	НЗ
Курение	F=4,0 (p<0,01)		НЗ	НЗ
Наличие ИБС	НЗ	F=5,5 (p<0,02)	НЗ	НЗ
Реваскуляризация в анамнезе	НЗ	F=5,9 (p<0,02)	НЗ	НЗ
СД	НЗ	НЗ	F=8,0 (p<0,008)	
Заболевания ЖКТ	НЗ	НЗ	F=4,5 (p<0,04)	НЗ
Прием препаратов для СД	НЗ	НЗ	F=9,1 (p<0,005)	НЗ
Комбинированная первичная конечная точка (n=20)	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ

F – критерий Фишера, НЗ – нет статистически значимых взаимосвязей, АГ – артериальная гипертензия, БА – бронхиальная астма, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭБХ – эффект «белого халата», ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СД – сахарный диабет

Table 5. Factors (parametric indicators) associated with the severity of the white coat effect in patients of the study groups

Таблица 5. Факторы (параметрические показатели), взаимосвязанные с выраженностью ЭБХ у больных исследуемых групп

Параметрические показатели	1 группа (n=161)		2 группа (n=78)	
	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД	ЭБХ для ДАД	ЭБХ для САД
Возраст	НЗ	r=0,27 (p<0,0004)	НЗ	НЗ
Рост	r=-0,27 (p<0,012)	НЗ	НЗ	НЗ
Масса тела	НЗ	НЗ	r=0,23 (p<0,04)	НЗ
ИМТ	r=0,17 (p<0,03)	НЗ	r=0,25 (p<0,03)	НЗ
Продолжительность АГ	НЗ	r=0,22 (p<0,004)	НЗ	НЗ
Разность между САД стоя и САД сидя	НЗ	r=-0,25 (p<0,002)	НЗ	r=-0,27 (p<0,002)
Разность между ДАД стоя и ДАД сидя	r=-0,33 (p<0,00002)	r=-0,18 (p<0,02)	r=-0,38 (p<0,001)	НЗ
КДР ЛЖ	НЗ	НЗ	r=-0,293 (p<0,01)	
КСР ЛЖ	НЗ	НЗ	r=-0,297 (p<0,01)	
ФВ ЛЖ	НЗ	НЗ	r=-0,299 (p<0,01)	
ТЗС ЛЖ	r=0,17 (p<0,03)	r=0,20 (p<0,01)	r=-0,263 (p<0,01)	
ТМЖП	НЗ	r=0,18 (p<0,02)	НЗ	НЗ
ФЖЕЛ	r=-,19 (p<0,02)	r=-0,29 (p<0,0004)	НЗ	НЗ
$ОФВ_1$	НЗ	r=-0,25 (p<0,03)	НЗ	НЗ
Уровень K^+ в плазме	НЗ	r=0,27 (p<0,01)	НЗ	НЗ
Степень ночного снижения для САД	r=-0,368 (p<0,000002)	r=-0,337 (p<0,00001)	НЗ	НЗ
Степень ночного снижения для ДАД	r=-0,41 (p<0,0000001)	r=-0,196 (p<0,013)	НЗ	НЗ
Степень ночного снижения для ЧСС	r=-0,174 (p<0,02)	НЗ	НЗ	НЗ
Показатели КЖ и ACQ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ

r – коэффициент корреляции по Пирсону, НЗ – нет статистически значимых различий, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ – фракция выброса, КДД – конечный диастолический размер, КСД – конечный систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – размер левого предсердия, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – межжелудочковая перегородка, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, КЖ – качество жизни, ACQ – Asthma Control Questionnaire

предсердия, ФЖЕЛ, уровень калия характеризовались менее выраженным проявлением ЭБХ (табл. 4). Таким образом, у пациентов с АГ без БА уровни ЭБХ были взаимосвязаны с переменными, отражающими гипертрофию ЛЖ, а в группе АГ+БА показатели ЭБХ коррелировали с данными, характеризующими систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. Не было выявлено взаимосвязей с показателями опросников КЖ и ACQ, другими биохимическими показателями и ЭБХ.

Обобщая сказанное выше, необходимо отметить, что универсального маркера степени выраженности ЭБХ в группах сравнения нет, за исключением такого показателя, как разность между уровнями АД стоя и АД сидя (чем больше этот показатель, тем меньше выраженность ЭБХ) и ИМТ.

В практической деятельности врача в условиях рутинной медицинской деятельности можно использовать оба этих коэффициента, но показатель разности АД стоя и АД сидя более информативен для определения уровня вероятного ЭБХ. В клинической практике можно использовать таблицу соответствия уровней ЭБХ и показателей разности АД стоя и АД сидя (табл. 3): зная разность между АД стоя и АД сидя можно определить ориентировочные уровни ЭБХ на приема у врача и решить вопрос дальнейшего применения СМАД. Для удобства весь полученный в этом исследовании ряд показателей ЭБХ был разделен на квинтили, затем для каждой квинтили ЭБХ был определен средний показатель разности между АД стоя и АД сидя (табл. 6).

Обсуждение

Больные АГ чаще характеризуются более высокими уровнями клинического АД по сравнению с амбулаторными показателями АД [3]. В большей степени это связано с тревожной реакцией этой группы пациентов на измерения АД врачом и, как следствие, прессорным ответом сердечно-сосудистой системы [4-6]. Напомним, что пациенты с АГ+БА, в отличие от группы АГ без БА, вынуждены принимать препараты, которые повышают АД за счет различных механизмов, воздействуют на тонус симпатической нервной системы, и у них логично было бы ожидать более выраженного проявления ЭБХ. Однако в нашем исследовании было показано, что исходные показатели ЭБХ были сопоставимы при одинаковых уровнях клинического и амбулаторного АД в обеих группах. Вместе с тем группа

Table 6. The most probable correspondences between the levels of the white coat effect and the difference between standing and sitting blood pressure levels

Таблица 6. Наиболее вероятные соответствия уровней ЭБХ и показателей разности АД стоя и АД сидя

Уровни ЭБХ для ДАД (мм рт.ст.)	Соответствующие показатели разности ДАД стоя и ДАД сидя (мм рт.ст.)	Уровни ЭБХ для САД (мм рт.ст.)	Соответствующие показатели разности САД стоя и САД сидя (мм рт.ст.)
Для пациентов 1 группы			
Менее -1,956 (n=10)	8,601±1,83	Менее -8,212 (n=4)	5,833±4,17
От - 1,956 до 8,107 (n=54)	5,711±0,70	От - 8,212 до 10,015 (n=50)	4,00±1,17
От 8,108 до 18,171 (n=63)	3,572±0,84	От 10,016 до 28,243 (n=63)	1,344±1,30
От 18,172 по 28,236 (n=26)	1,615±1,29	От 28,244 по 46,47 (n=35)	0,981±1,70
Более 28,236 (n=9)	0,210±2,3	Более 46,47 (n=9)	-7,298±5,06
Средние			
11,39±0,73 (n=161)	4,11±0,50	18,38±0,80 (n=161)	1,71±0,80
Для пациентов 2 группы			
Менее 1,106 (n=10)	7,901±1,86	Менее -13,344 (n=2)	7,515±4,18
От 1,107 до 7,292 (n=19)	5,086±1,23	От -13,344 до 4,661 (n=20)	5,884±2,07
От 7,293 до 13,478 (n=17)	2,658±1,38	От 4,662 до 22,667 (n=36)	4,350±1,59
От 13,479 по 19,664 (n=19)	1,492±1,30	От 22,668 по 40,674 (n=14)	3,169±4,15
Более 19,664 (n=12)	-0,973±1,65	Более 40,674 (n=6)	-8,112±3,68
Средние			
10,93±0,85 (n=77)	3,09±0,69 (n=77)	13,97±1,89 (n=78)	3,64±1,25 (n=78)

Данные представлены в виде M±m

АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЭБХ – эффект «белого халата»

пациентов с АГ+БА отличается от больных с АГ без БА, так как не имеет общих факторов, взаимосвязанных с выраженностью ЭБХ, за исключением двух.

В представленном нами исследовании было показано, что ЭБХ у больных с АГ без БА взаимосвязаны с переменными, характеризующими выраженность гипертрофии ЛЖ, такими, как толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки. В исследованиях других авторов также были выявлены взаимосвязи показателей, характеризующих выраженность ЭБХ и гипертрофии левого желудочка [15]. Вместе с тем, у пациентов с АГ+БА подобных корреляций выявлено не было.

Кроме того, нами было показано, что показатели смертности у больных обеих групп исследования не зависели от уровня ЭБХ. В предшествующих более ранних работах были получены сходные результаты. Verdecchia P и соавт. также не выявили взаимосвязей между параметрами, характеризующими ЭБХ у больных с АГ и показателями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Сходные результаты были получены и в недавних исследованиях [16,17].

Необходимо напомнить, что ЭБХ является лишь частным случаем более широкого понятия и феномена «различие между клиническими и амбулаторными показателями АД» [18]. ЭБХ называют те состояния, когда разность между клиническими и амбулаторными показателями положительна, обратный или инвертированный ЭБХ (Reverse White-Coat Effects) характеризуется тем, что эта разность отрицательна, нередко эти два феномена рассматривают в совокупности как непрерывное, а не дискретное проявление одного процесса [19, 20]. Чаще в комплексе рассматривают частные случаи этих двух феноменов: гипертонию «белого халата» и маскированную артериальную гипертонию (МАГ) [21-23].

В представленной работе мы обсуждаем полученные нами данные с точки зрения более обобщенного подхода к ЭБХ, и ниже будем рассматривать это состояние как частный случай феномена «различия между клиническим и амбулаторным артериальным давлением». Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что переменные, взаимосвязанные с уровнями МАГ, будут иметь обратные корреляционные связи с показателями ЭБХ. В работе T. Gijón-Conde и соавт. было показано, что у больных с МАГ чаще, чем у пациентов с нормальными цифрами АД и больных с ЭБХ отмечалось отсутствие снижения ночного давления [23]. В другом исследовании фактор недостаточного снижения ночного АД также был статистически значим для уровня МАГ [24]. Вероятно, что большее снижение ночного АД будет сопровождаться меньшей выраженностью МАД, и, соответственно, большим проявлением ЭБХ. В представленном нами исследовании

также было показано, что в группе больных с АГ без БА степень ночного АД характеризовалось обратными корреляционными связями с уровнем ЭБХ.

В исследовании J.P. Sheppard и соавт. был проведен мета-анализ данных 70 работ, и выявлено, что МАГ зависела от таких показателей, как пол, ИМТ, курение и уровень клинического САД [18]. В работе M.R. Hänninen и соавт. [25] было показано, что пожилой возраст, ИМТ, курение, чрезмерное употребление алкоголя, сахарный диабет были независимыми детерминантами МАГ. В представленном нами исследовании некоторые из вышеперечисленных факторов были взаимосвязаны с ЭБХ, но характеризовались обратными корреляциями: показатели, характеризующие курение, прием алкоголя были значимы для пациентов с АГ без БА, сахарный диабет – для группы АГ+БА.

Hänninen M. R. и соавт. [26] выявили, что МАГ коррелировала с данными, информирующими о заболеваниях периферических артерий в анамнезе. В нашем исследовании были выявлены обратные взаимосвязи со случаями реваскуляризации артерий в анамнезе и наличием ИБС у пациентов в группе АГ без БА, т. е. наличие этих состояний было связано с менее выраженным проявлением ЭБХ. Все эти данные укладываются в общую картину атеросклеротического поражения сосудов и взаимосвязи этого процесса с таким явлением, как «различия между клиническим и амбулаторным артериальным давлением». В представленной работе были выявлены взаимосвязи между возрастом и уровнем ЭБХ. В некоторых исследованиях также было показано, что выраженность ЭБХ нарастает с возрастом [26].

Также было показано, что уровни МАГ имели корреляции с выраженностью ортостатической гипертензии [27, 28]. Напомним, что ортостатическая гипертензия – это состояние, при котором уровень АД стоя больше АД сидя ⩾5 мм рт.ст. [27], иными словами, это частный случай такого явления, как различия между показателями АД стоя и АД сидя. В представленной нами работе было также показано, что в обеих группах исследования разность между уровнями АД стоя (ортостаз) и АД сидя характеризовалась корреляционными связями (отрицательными) с показателем ЭБХ, иными словами, чем больше эта разность, тем меньше проявляется ЭБХ и более выражена МАГ.

Таким образом, у больных с АГ без БА и с АГ+БА практически нет универсальных маркеров, характеризующего степень выраженности ЭБХ, за исключением такого показателя, как разность между уровнем АД стоя и АД сидя, которую достаточно легко измерить в условиях поликлинической практики: чем больше эта разность, тем менее выражен ЭБХ.

Заключение

Для больных с АГ без БА наличие ИБС, реваскуляризации в анамнезе, регулярный прием алкоголя, курение было связано с меньшим проявлением ЭБХ. Кроме того, у пациентов этой группы уровень ЭБХ зависел от роста больного, функции внешнего дыхания, степени ночного снижения АД, от разности между показателями АД стоя и сидя (обратные связи), от некоторых показателей ЭхоКГ, которые оценивают выраженность гипертрофии левого желудочка, возраста, продолжительности АГ, ИМТ (прямые корреляции).

У пациентов из группы АГ+БА присутствие таких признаков, как СД, заболевания желудочно-кишечного тракта, высшее образование характеризовалось меньшей выраженностью ЭБХ. У этих больных уровень ЭБХ был взаимосвязан с некоторыми показателями ЭхоКГ, характеризующими функциональное состояние ЛЖ, с разностью между АД стоя и АД сидя (обратные связи), с весом и ИМТ (прямые корреляции).

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова СА., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
2. Boitsov SA, Balanova YA, Shal'nova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;4(14):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;4(14):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. 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.
4. Hong D, Su H, Li J, et al. The effect of physician presence on blood pressure. Blood Press Monit. 2012;17(4):145-8. DOI:10.1097/mbp.0b013e328355fe14.
5. Andreadis EA, Angelopoulos ET, Agaliotis GD, et al. Why use automated office blood pressure measurements in clinical practice? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2011;18(3):89-91. DOI:10.2165/11593510-000000000-00000.
6. Myers MG, Godwin M. Automated office blood pressure. Can J Cardiol. 2012;28(3):341-6. DOI:10.1016/j.cjca.2011.09.004.
7. 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.
8. Mancia G. White coat effect. Innocuous or adverse phenomenon? Eur Heart J. 2000;21:1647-8. DOI:10.1053/euhj.2000.2337.
9. 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.
10. Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial Hypertension. 2016;22(5):432-40 (In Russ.) [Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная Гипертензия. 2016;22(5):432-40]. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
11. Berdnikova LV, Dobrotina IS, Borovkov NN. The effect of arterial hypertension on the quality of life of patients with bronchial asthma. Arhiv Vnutrennej Mediciny. 2012;2(4):71-5 (In Russ.) [Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н. Влияние артериальной гипертензии на качество жизни больных бронхиальной астмой. Архив Внутренней Медицины. 2012;2(4):71-5]. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-1-28-33.
12. Siegrist J., Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. Soc Sci Med. 1989;29(3):463-8. DOI:10.1016/0277-9536(89)90295-5.
13. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. J Drug Dev Clin Pract. 1996;8(2):61-76.
14. Avdeev SN. The ACQ Questionnaire is a new tool for assessing control of asthma. Pulmonologiya. 2011;2:93-99 (In Russ.) [Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. Пульмонология. 2011;2:93-9]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-2-276-287.
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. 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.
17. Spannella F, Filipponi A, Giulietti F, et al. Prognostic role of masked and white-coat hypertension: 10-Year mortality in treated elderly hypertensives. J Hum Hypertens. 2019;33(10):741-7. DOI:10.1038/s41371-018-0140-4.
18. Sheppard JP, Fletcher B, Gill P, et al. Predictors of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Hypertens. 2016;29(5):614-25. DOI:10.1093/ajh/hpv157.
19. 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.
20. Filipovský J. White-coat hypertension and masked hypertension. Vnitr Lek. 2015;61(5):401-5. PMID:26075847.
21. Kang YY, Li Y, Huang QF. Accuracy of home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of white-coat and masked hypertension. J Hypertens. 2015;33(8):1580-7. DOI:10.1097/HJH.0000000000000596.
22. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, et al. Prevalence and clinical outcomes of white-coat and masked hypertension: Analysis of a large ambulatory blood pressure database. Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(2):297-305. DOI:10.1111/jch.13181
23. Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, et al. Short-term variability and nocturnal decline in ambulatory blood pressure in normotension, white-coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension: a population-based study of older individuals in Spain. Hypertens Res. 2017;40(6):613-9. DOI:10.1038/hr.2017.9.
24. Matsuoka H. Masked hypertension. Nihon Rinsho. 2014;72(8):1415-8. PMID: 25167745.
25. Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. Am J Hypertens. 2011;29(10):1880-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834a98ba.
26. Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. Hypertension. 2014;64(5):1073-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03957.
27. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. Am J Hypertens. 2013;26(7):872-8. DOI:10.1093/ajh/hpt036.
28. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. Hypertens Res. 2016;39(9):664-9. DOI:10.1038/hr.2016.43

About the Authors / Информация об авторах
Андреева Галия Фатиховна *[Galiya F. Andreeva]*
eLibrary SPIN 5401-4631, ORCID 0000-0001-6104-0135
Смирнова Марина Игоревна *[Marina I. Smirnova]*
ORCID 0000-0002-6208-3038
Горбунов Владимир Михайлович *[Vladimir M. Gorbunov]*
eLibrary SPIN 5111-1303, ORCID 0000-0001-5195-8997
Курехян Армине Сарибековна *[Kurekhyan Armine Saribekovna]*
ORCID 0000-0001-8498-7030
Кошеляевская Яна Николаевна *[Yana N. Koshelyaevskaya]*
ORCID 0000-0001-5187-6190