

Резистентная изолированная систолическая артериальная гипертензия: распространенность, гемодинамические и клинические особенности

К.В. Протасов, О.В. Федоришина

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

Протасов К.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и кардиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федоришина О.В. — ассистент кафедры терапии и кардиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», микрорайон Юбилейный-100, Иркутск, Россия, 664049. Тел.: 8 (3952) 63–85–29. Факс: 8 (395–2) 38–13–54. E-mail: protasov_k@rambler.ru (Протасов Константин Викторович).

Резюме

Цель исследования — изучить частоту обнаружения, клинические особенности и маркеры резистентной изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) у пациентов пожилого и старческого возраста. **Материалы и методы.** В исследование включен 261 пациент с артериальной гипертензией (АГ), средний возраст — $73,2 \pm 7,2$ года. Резистентную ИСАГ диагностировали по критериям офисного артериального давления (АД) и суточного мониторингирования АД (СМАД). Определяли и сравнивали параметры СМАД, состояние сердца, сосудов и почек в группах резистентной ИСАГ, резистентной систоло-диастолической АГ (СДАГ) и контролируемой АГ. Посредством логистической регрессии выявляли факторы, ассоциированные с наличием резистентной ИСАГ. **Результаты и выводы.** У лиц с АГ пожилого и старческого возраста, получавших антигипертензивное лечение, резистентная ИСАГ обнаружена у 11,8 % пациентов по офисному АД и у 12,2 % — по СМАД. Резистентная СДАГ встречалась у 13,6 и 5,4 % обследованных. Эффект «белого халата» выявлен в 30,4 % случаев. При резистентной ИСАГ вариабельность систолического АД, индекс Соколова-Лайона, частота обнаружения сниженной фракции выброса левого желудочка и амбулаторный индекс артериальной жесткости были больше, чем в обеих группах сравнения. Скорость распространения пульсовой волны по аорте была выше, а лодыжечно-плечевой индекс — ниже, чем при контролируемой АГ. Маркерами резистентной ИСАГ явились вариабельность систолического АД, скорость распространения пульсовой волны по аорте и амбулаторный индекс артериальной жесткости.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, изолированная систолическая артериальная гипертензия, органы-мишени, пожилой и старческий возраст, суточное мониторирование артериального давления.

Resistant isolated systolic hypertension: prevalence, hemodynamic and clinical features

K.V. Protasov, O.V. Fedorishina

Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

Corresponding author: Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education, Yubileyniy microregion-100, Irkutsk, Russia, 664049. Phone: 8 (395–2) 63–85–29. Fax: 8 (3952) 38–13–54. E-mail: protasov_k@rambler.ru (Konstantin V. Protasov, MD, Professor at the Department of Internal Diseases and Cardiology at Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education).

Abstract

Objective. To investigate the prevalence, clinical features and markers of resistant isolated systolic hypertension (ISH) in elderly patients. **Design and methods.** 261 patients with essential arterial hypertension (AH) and mean age of $73,2 \pm 7,2$ were included into the study. Resistant AH was diagnosed both by the office BP and ABPM criteria. We detected and compared the ABPM parameters, myocardial, vascular and renal damage in the resistant ISH group with those of resistant systolic-diastolic hypertension (SDH) and controlled AH groups. Factors reliably associated with resistant ISH development were revealed by logistic regression. **Results and conclusion.** The resistant ISH was detected by office BP in 11,8 % and by ABPM in 12,2 % of elderly patients. The resistant SDH was diagnosed in 13,6 and 5,4 %, respectively. The «white-coat» effect was found in 30,4 %. In patients with resistant ISH the systolic BP variability, Sokolow-Lyon voltage index, left ventricular ejection fraction decrease occurrence and ambulatory arterial stiffness index were greater than in the compared groups. In comparison to controlled AH the aortic pulse wave velocity was higher while ankle-brachial index was lower. We found the markers of resistant ISH to include systolic BP variability, aortic pulse wave velocity and ambulatory arterial stiffness index.

Key words: resistant hypertension, isolated systolic hypertension, target organs, elderly age, ambulatory blood pressure monitoring.

Статья поступила в редакцию: 10.08.12. и принята к печати: 15.11.12.

Введение

Актуальность проблемы резистентной артериальной гипертензии (АГ) неуклонно возрастает, поскольку, во-первых, она связана с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, во-вторых, увеличивается распространенность факторов, затрудняющих достижение целевого уровня артериального давления (АД), в частности, пожилого возраста и метаболических расстройств, и, в-третьих, цели терапии АГ становятся все более жесткими [1]. По соотношению компонентов АД резистентная АГ не является однородной. Согласно данным Фремингемского исследования, сохранение неконтролируемого АД чаще происходит за счет систолического АД (САД): среди 1189 леченых пациентов контроль диастолического АД (ДАД) был достигнут у 90 %, тогда как САД — только у 49 % [2].

Изолированное повышение САД увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2–5 раз [3]. В целом САД в старшем возрасте является более точным предиктором сердечно-сосудистых событий, чем ДАД. Эти факты определили необходимость выделения особой формы АГ — изолированной систолической АГ (ИСАГ). Вместе с тем феномен резистентности к лечению среди больных ИСАГ мало изучен: не исследованы распространенность, закономерности поражения органов-мишеней и прогностическая значимость резистентной ИСАГ. Это и определило цель исследования: изучить частоту обнаружения, клинические особенности и маркеры резистентной ИСАГ у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Всего в исследование был включен 261 пациент, из них 106 мужчин (40,6 %) и 155 женщин (59,4 %). Средний возраст составил $73,2 \pm 7,2$ года. Критерии включения: наличие АГ при осмотре или прием антигипертензивных препаратов (ВНОК/РМОАГ, 2010), возраст ≥ 60 лет. Критерии исключения: инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, симптоматическая АГ, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, дисфункция щитовидной железы. Пациенты были осведомлены о цели, методах и возможных последствиях исследования. Получено информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Средняя длительность АГ составила $15,4 \pm 10,2$ года. Первая степень АГ диагностирована у 99 (37,9 %), вторая — у 56 (21,5 %), третья — у 39 (14,9 %), контролируемая АГ ($< 140/90$ мм рт. ст.) — у 67 (25,7 %) пациентов. Гипотензивную терапию получали 221 (84,7 %) человек, у 88 (33,7 %) лечение было нерегулярным. Из 133 пациентов (51,0 %), регулярно получавших лекарства, 105 принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, 75 — диуретики, 69 — бета-адреноблокаторы и 46 — антагонисты кальция. Монотерапия использовалась в 19, сочетание двух препаратов — в 43, трех — в 63, четырех–пяти — в 8 случаях. Органические нитраты принимал 41 пациент (15,7 %), из них 12 (4,6 %) — на регулярной основе.

АД измеряли в амбулаторных условиях в положении сидя после пятиминутного отдыха не менее двух раз с интервалом в две минуты валидированным тонометром Omron M4 I («Omron», Япония). При разнице АД в 5 мм рт. ст. и более производили дополнительные измерения. За конечное (регистрируемое) значение принимали среднее из двух последних измерений. Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью мониторов Card(X)plore («Meditech», Венгрия). Оценивали средние значения АД и частоты сердечных сокращений, суточный ритм и вариабельность АД и индексы артериальной гипотензии (доля значений АД < 90/70 мм рт. ст.).

По данным офисного АД выявляли резистентную АГ согласно следующим критериям American Heart Association (2008): 1) недостижение АД < 140/90 мм рт. ст. при одновременном приеме ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в оптимальных дозах или 2) одновременный прием ≥ 4 средств при успешно контролируемом АД [4]. При уровнях САД ≥ 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. пациентов относили к резистентной ИСАГ, при САД ≥ 140 и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. — к резистентной систоло-диастолической АГ (СДАГ).

Диагноз резистентной АГ верифицировали с помощью СМАД. Пороговым уровнем АД при этом считали среднесуточное АД ≥ 135 и/или 85 мм рт. ст. [5]. К неконтролируемой АГ относили случаи недостижения указанного порога АД при приеме 1–2 препаратов. У пациентов с верифицированной по СМАД резистентной АГ также определяли гемодинамический тип АГ — резистентную ИСАГ или СДАГ. Поскольку общепринятые критерии СМАД для диагностики ИСАГ отсутствуют, последнюю выявляли двумя способами. Во-первых, по аналогии с офисным АД, к ИСАГ относили все случаи АГ со среднесуточным САД ≥ 135 мм рт. ст. при ДАД < 85

мм рт. ст., к СДАГ — при среднем ДАД днем ≥ 85 мм рт. ст. В качестве второго способа использовали метод, описанный нами ранее и основанный на анализе динамики пульсового давления (ПД) при СМАД. Для этого по индивидуальным суточным записям АД рассчитывали разность среднего ПД и разность отношения среднего ПД к среднему САД при повышенных и нормальных уровнях АД (то есть абсолютный и относительный приросты ПД). При значительном увеличении ПД (> 14 мм рт. ст.) и положительной (> 0) динамике ПД/САД диагностировали ИСАГ. В остальных случаях устанавливали СДАГ [6].

У всех обследуемых измеряли окружность талии, рассчитывали индекс массы тела. Учитывали статус курения. Для оценки состояния сердца, сосудов и почек как органов-мишеней АГ всем пациентам проводили эхокардиографию (сканер LogiqBook XP, «General Electrics», США) и регистрацию электрокардиограммы (Schiller AT-10 Plus, «Schiller», Швейцария); рассчитывали индекс Соколова-Лайона, индекс массы миокарда левого желудочка по Penn-convention, фракцию выброса левого желудочка; измеряли толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии и лодыжечно-плечевой индекс (сканер LogiqBookXP, «General Electrics», США). Признаком клинически значимого периферического атеросклероза считали значение индекса < 0,9 усл. ед. [5]. Измеряли скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (СРПВс-ф) с помощью устройства PulseTrace PWV («MicroMedical», Великобритания). По данным СМАД рассчитывали амбулаторный индекс артериальной жесткости (Ambulatory Arterial Stiffness Index — AASI) как сурrogатный показатель ригидности сосудистой стенки [7]. Определяли содержание креатинина сыворотки крови и мочи, альбумина в утренней порции мочи.

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Тип АГ	По офисному АД		По СМАД	
	n	%	n	%
Резистентная АГ	56	25,3	39*	17,6
Неконтролируемая АГ	138	62,4	91 [#]	41,2
в т.ч. при приеме 1–2 АГП	109	49,3	74 [#]	33,5
Контролируемая АГ	67	30,3	131 [#]	59,3
в т.ч. при приеме 3 АГП	15	6,8	32 [#]	14,5

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; АГП — антигипертензивный препарат; * — $p < 0,05$; [#] — $p < 0,01$.

Вычисляли отношение альбумин/креатинин мочи. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по MDRD. Принимали во внимание ассоциированные с АГ сердечно-сосудистые заболевания: инфаркт миокарда, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Рассчитывали частоту обнаружения резистентной АГ среди пациентов, получавших антигипертензивное лечение ($n = 221$). У больных резистентной ИСАГ оценивали показатели гемодинамики, режим антигипертензивной терапии и степень поражения органов-мишеней. Группами сравнения служили: 1) больные резистентной СДАГ и 2) пациенты с контролируемой АГ с помощью трех антигипертензивных препаратов, отобранные по данным СМАД. Таким образом, сопоставлялись группы со сходными режимами лечения, но с разными его результатами. В объединенной выборке из трех изучаемых групп выявляли факторы, ассоциированные с наличием резистентной ИСАГ, с помощью корреляционного (по Спирмену) и логистического регрессионного анализа. Средние величины отображали в виде средней арифметической (M) с указанием среднеквадратического отклонения (σ). Статистическую значимость различий определяли по Манну-Уитни, Краскелу-Уоллису (ANOVA) и χ^2 . Применяли пакеты прикладных программ «Statistica 8.0» («Statsoft», США) и SPSS Statistics 19.0 («IBM», США).

Результаты

В таблице 1 приведены данные о частоте обнаружения резистентной, неконтролируемой и

контролируемой АГ среди получавших лечение пациентов.

Из таблицы видно, что резистентная АГ чаще обнаруживалась при использовании офисного АД в качестве критерия диагностики. У 17 (30,4 %) больных факт резистентной АГ не подтвердился при СМАД. У двух человек (5,1 %), наоборот, резистентная АГ выявлена только по данным СМАД.

По критериям офисного АД среди 56 пациентов с АГ, резистентных к лечению, у 26 человек отмечено изолированное повышение САД (11,8 %), у 30 (13,6 %) — СДАГ. Среди больных с неконтролируемым САД ($n = 103$) частота резистентной ИСАГ составила 25,2 %. По среднечасовому АД среди 39 пациентов с резистентной АГ изолированное повышение САД отмечено у 28 (12,7 %), СДАГ — у 11 человек (5,0 %). Различия в структуре при офисном и мониторном измерении АД статистически значимы ($p\chi^2 = 0,01$). По критериям индивидуальной динамики АД резистентная ИСАГ выявлена практически с той же частотой — у 27 (12,2 %), резистентная СДАГ — у 12 пациентов (5,4 %). Однако среднесуточное АД в группах резистентной ИСАГ и СДАГ, сформированных по средним данным СМАД, значимо различалось ($140,0 \pm 8,8/72,9 \pm 5,7$ и $150,8 \pm 12,6/85,0 \pm 4,0$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), в то время как АД, наоборот, было одинаковым ($66,9 \pm 7,7$ и $65,8 \pm 11,9$ мм рт. ст.; $p > 0,05$). Этот факт не позволил корректно сравнить состояние органов-мишеней, так как выборки отличались по наиболее сильному фактору риска осложнений АГ — величине САД. В случае диагностики

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Параметр	Резистентная ИСАГ, $n = 27$	Резистентная СДАГ, $n = 12$	Контролируемая АГ, $n = 32$
	1	2	3
Возраст, годы	$74,6 \pm 6,1$	$72,5 \pm 4,4$	$69,5 \pm 8,1$
Мужчины/женщины, n	10/17	4/8	12/20
Длительность АГ, годы	$20,9 \pm 9,0$	$20,8 \pm 8,1$	$13,4 \pm 8,9^{\# \dagger}$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,9 \pm 6,1$	$30,8 \pm 3,9$	$28,7 \pm 4,7$
Окружность талии, см	$100,4 \pm 15,0$	$102,3 \pm 10,7$	$98,6 \pm 10,1$
Курение, n (%)	2 (7,4)	1 (8,3)	7 (22,6)
ИАПФ/АРА, n (%)	25 (92,6)	12 (100,0)	31 (96,9)
БАБ, n (%)	19 (70,4)	10 (83,3)	27 (84,4)
Диуретики, n (%)	27 (100)	12 (100)	28 (87,5)
АК, n (%)	15 (55,6)	6 (50,0)	12 (37,5)
Нитраты, n (%)	6 (22,2)	1 (8,3)	7 (21,9)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИСАГ — изолированная артериальная гипертензия; СДАГ — систоло-диастолическая артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ИАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II; БАБ — бета-адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция; $^{\#}$ — $p2-3 < 0,05$, † — $p1-3 < 0,05$.

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр	Резистентная ИСАГ, n = 27	Резистентная СДАГ, n = 12	Контролируемая АГ, n = 32
	1	2	3
САД-24, мм рт. ст.	144,8 ± 12,0	139,2 ± 7,5	118,7 ± 8,6# †
ДАД-24, мм рт. ст.	75,1 ± 7,6	79,1 ± 7,2	67,4 ± 5,7# †
ПД-24, мм рт. ст.	69,7 ± 8,3	59,6 ± 5,7*	51,2 ± 8,1# †
ЧСС-24, мин ⁻¹	71,1 ± 8,9	72,1 ± 6,0	68,4 ± 7,2
САД-д, мм рт. ст.	150,2 ± 12,2	143,8 ± 6,9	122,7 ± 7,0# †
ДАД-д, мм рт. ст.	79,9 ± 7,6	84,7 ± 5,8	71,4 ± 5,1# †
ПД-д, мм рт. ст.	70,3 ± 8,8	59,1 ± 5,6*	51,5 ± 8,0# †
САД-н, мм рт. ст.	134,2 ± 15,7	130,4 ± 11,5	110,7 ± 13,5# †
ДАД-н, мм рт. ст.	65,8 ± 9,6	70,2 ± 10,3	60,2 ± 8,5# †
ПД-н, мм рт. ст.	68,3 ± 9,6	60,2 ± 6,7*	50,5 ± 9,4# †
СИ САД, %	10,6 ± 9,1	9,3 ± 7,0	10,0 ± 8,5
СИ ДАД, %	17,6 ± 9,1	17,4 ± 8,5	15,8 ± 9,2
ИБГ САД-24, %	0,1 ± 0,4	0,0 ± 0,0	1,7 ± 2,5# †
ИБГ ДАД-24, %	26,9 ± 19,5	16,6 ± 15,0	47,7 ± 19,6# †
ВСАД-24, мм рт. ст.	20,4 ± 3,9	16,2 ± 2,1*	16,4 ± 2,8†
ВДАД-24, мм рт. ст.	13,2 ± 2,7	12,7 ± 2,0	12,0 ± 2,0

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИСАГ — изолированная артериальная гипертензия; СДАГ — систоло-диастолическая артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД-24, ДАД-24, ПД-24 и ЧСС-24 — среднесуточное САД, ДАД, ПД и частота сердечных сокращений; САД-д — среднее САД в дневной период; САД-н — среднее САД в ночной период; СИ — суточный индекс; ИБГ — индекс времени артериальной гипотензии; ВСАД и ВДАД — вариабельность САД и ДАД; * — $p_{1-2} < 0,05$, # — $p_{2-3} < 0,05$, † $p_{1-3} < 0,05$.

ИСАГ по предложенным нами критериям группы оказались сходными по уровню САД ($144,8 \pm 12,0$ и $139,2 \pm 7,5$ мм рт. ст., $p > 0,05$). При этом ПД было закономерно выше в группе резистентной ИСАГ, по сравнению с группой резистентной СДАГ ($69,7 \pm 8,3$ и $59,6 \pm 5,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$). В этой связи дальнейший сравнительный анализ проводился в группах резистентной ИСАГ и СДАГ, выделенных по индивидуальной динамике ПД.

Мы сравнили режимы лечения, параметры гемодинамики и состояние органов-мишеней у больных резистентной ИСАГ, по сравнению с пациентами с резистентной СДАГ и контролируемой АГ (табл. 2–4).

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о более длительном течении АГ у больных резистентной ИСАГ и СДАГ, по сравнению с лицами с контролируемой АГ. Клиническая характеристика и частота использования различных классов препаратов не различались.

Как видно, резистентная ИСАГ отличалась от резистентной СДАГ ожидаемо большим ПД, а также наивысшей вариабельностью САД среди всех групп.

Из таблицы 4 следует, что резистентная ИСАГ характеризуется наибольшими индексом Соколова-

Лайона, СРПВс-f и AASI, наименьшим ЛПИ. При резистентной ИСАГ чаще обнаруживаются сниженная фракция выброса левого желудочка и клинически значимый периферический атеросклероз.

Наличие резистентной ИСАГ коррелировало со среднесуточным ($r = +0,64$, $p < 0,001$) и офисным ($r = +0,52$, $p < 0,001$) САД, вариабельностью САД ($r = +0,52$, $p < 0,001$), индексом Соколова-Лайона ($r = +0,36$, $p = 0,03$), СРПВс-f ($r = +0,37$, $p = 0,01$), индексом AASI ($r = +0,34$, $p < 0,01$), наличием ФВ $< 50\%$ ($r = +0,29$, $p < 0,04$) и среднесуточным ДАД ($r = +0,27$, $p = 0,02$). Указанные параметры были включены в регрессионный анализ в качестве независимых переменных, за исключением САД, поскольку уровень САД был одним из критериев диагностики резистентной АГ. В ходе анализа определены следующие прогностические признаки, ассоциированные с резистентной ИСАГ:

$$Y = -22,0 \times \text{ВСАД} + 16,0 \times \text{AASI} + 0,42 \times \text{СРПВ},$$

где Y — логит-преобразование зависимого признака, ВСАД — вариабельность САД за сутки, AASI — амбулаторный индекс артериальной жесткости, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте. Точность модели — 81,6 %, коэффициент множественной детерминации $R^2 = +0,64$, значимость p

Таблица 4

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА, СОСУДОВ И ПОЧЕК В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр	Резистентная ИСАГ, n = 27	Резистентная СДАГ, n = 12	Контролируемая АГ, n = 32
	1	2	3
Индекс Соколова-Лайона, мм	28,1 ± 7,7	18,4 ± 6,5*	22,6 ± 7,3 [†]
ИММЛЖ, г/м ²	119,6 ± 30,1	108,3 ± 34,7	108,2 ± 25,9
ФВ, %	64,9 ± 13,5	72,5 ± 6,9	65,6 ± 10,2 [#]
ФВ < 50 %, n (%)	7 (25,9)	0 (0,0)*	2 (6,3) [†]
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (29,6)	3 (25,0)	9 (28,1)
ТИМ, см	0,15 ± 0,06	0,12 ± 0,04	0,13 ± 0,06
ЛПИ, усл. ед.	0,98 ± 0,17	1,12 ± 0,42	1,11 ± 0,17 [†]
ЛПИ < 0,9, n (%)	9 (33,3)	4 (33,3)	2 (6,25) ^{#†}
СРПВс-f, м/с	12,5 ± 3,4	10,6 ± 2,5	10,4 ± 3,0 [†]
AASI, усл. ед.	0,53 ± 0,11	0,43 ± 0,13*	0,44 ± 0,10 [†]
ИИ или ТИА в анамнезе, n (%)	5 (18,5)	3 (25,0)	3 (9,4)
А/Кр, мг/ммоль	2,5 ± 3,7	1,2 ± 0,8	2,4 ± 2,5
СКФ, мл/мин	62,4 ± 16,0	62,1 ± 12,9	62,4 ± 18,4
СКФ < 60 мл/мин, n (%)	13 (48,1)	3 (25,0)	15 (46,9)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИСАГ — изолированная артериальная гипертензия; СДАГ — систоло-диастолическая артериальная гипертензия; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса; ИМ — инфаркт миокарда; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; СРПВс-f — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; AASI — амбулаторный индекс артериальной жесткости; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака; А/Кр — отношение альбумин/креатинин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; * — $p_{1-2} < 0,05$, # — $p_{2-3} < 0,05$, [†] — $p_{1-3} < 0,05$.

для критерия ВСАД — 0,003, для критерия AASI — 0,024, для критерия СРПВ — 0,035. Отношение шансов развития резистентной ИСАГ рассчитывается по формуле: $OШ = e^Y$, где ОШ — отношение шансов, Y — зависимая переменная, рассчитанная по вышеприведенным уравнениям, e — математическая константа, приблизительно равная 2,72. Вероятность развития события P рассчитывается по формуле: $P = e^Y$, где P — вероятность развития в интервале от 0 (нулевая вероятность) до 1 (100 % вероятность).

Обсуждение

Частота обнаружения резистентной АГ по офисному АД среди пациентов пожилого и старческого возраста, получавших антигипертензивное лечение, составила, по нашим данным, 25,3 %, что превышает аналогичные уровни, выявленные ранее — от 2 до 17 % [8–10]. Это несоответствие объясняется отсутствием единых подходов к диагностике резистентной АГ (что обуславливает широкий разброс данных), а также более старшим возрастом пациентов изученной нами выборки (известно, что пожилые больные АГ реже достигают целевого АД [2]).

По результатам нашего исследования оказалось, что у 11,8 % получающих лечение больных АГ имеется резистентная ИСАГ. Мы не обнаружили

данных о распространенности ИСАГ, соответствующей критериям истинной резистентности к терапии. Однако если учесть наши сведения о том, что примерно четверть всех случаев неконтролируемого САД приходится на истинную резистентность, то среди 51 % больных Фремингемской когорты с недостижением целевого САД примерно у 12,5 % была бы резистентная ИСАГ [2]. Это вполне согласуется с полученным нами результатом. По другим данным (исследование INSIGHT), доля пациентов ИСАГ, которым требовался прием трех препаратов, составила всего 3,6 % и практически не отличалась от диастолической гипертензии (3,9 %) [11].

Особенностью данной работы явилась попытка изучить распространенность резистентной ИСАГ с помощью СМАД. Общепринятые критерии диагностики как резистентной АГ, так и ИСАГ по СМАД отсутствуют. Выбор порогового уровня среднесуточного АД 135/85 мм рт. ст. был продиктован тем, что данное значение является одним из критериев АГ по СМАД [5] и рекомендовано для исключения феномена «белого халата» [12]. Выявленная таким образом частота резистентной АГ (17,6 %) оказалась значительно меньшей, чем при офисном измерении АД (25,3 %). Таким образом, почти у трети пожилых пациентов с подозрением на резистентную АГ встречается эффект «белого халата», что подтверждает данные других авторов

о высокой распространенности указанного феномена [1, 8]. Полученные результаты указывают на важность использования СМАД для диагностики рефрактерной АГ и обосновывают тезис о том, что эффект «белого халата» является одной из главных причин псевдорезистентности. Отметим, что частота резистентной ИСАГ при диагностике по СМАД практически не изменилась, в то время как частота СДАГ уменьшилась с 12,7 % по офисному АД до 5,4 % по СМАД. Таким образом, тревожная реакция в кабинете врача чаще проявляется повышением более лабильного ДАД.

Сравнительный анализ показал, что при резистентной ИСАГ ремоделирование миокарда и сосудов выражены в большей степени. Эти факты подтверждают целый ряд работ, согласно которым при рефрактерной АГ чаще встречаются гипертрофия левого желудочка, атеросклероз и увеличенная сосудистая жесткость [1, 13, 14]. Конечно, результаты данного поперечного исследования не дают ответа на вопрос, является ли стойкая АГ причиной или следствием более тяжелого поражения органов-мишеней, однако позволяют сделать вывод о неблагоприятной прогностической значимости резистентной ИСАГ.

По результатам логистической регрессии независимыми маркерами стойкого изолированного повышения САД явились показатели жесткости аорты (СРПВс-f и индекс ААСИ), а также вариабельность САД. Известно, что повышенная жесткость аорты не только является признанным фактором развития ИСАГ, но и ассоциирована с рефрактерной АГ [15]. Полученные нами данные позволяют предположить, что увеличение жесткости аорты в большей степени влияет на резистентность систолического компонента АД.

Мы впервые обнаружили тесную взаимосвязь между повышенной вариабельностью САД и его устойчивостью к медикаментозному снижению. Увеличение вариабельности АД ранее отмечалось при резистентной АГ, вызванной синдромом сонного апноэ [16]. Можно думать, что возможным фактором формирования резистентной ИСАГ является ауторегуляторный дисбаланс, причины и механизмы развития которого требуют дальнейшего изучения.

Функция почек и степень альбуминурии в исследуемых группах не различалась, что не соответствует имеющимся представлениям о почечной патологии как предикторе резистентной АГ [1]. Этот факт можно объяснить тем, что с целью исключения симптоматической почечной гипертензии в исследование не включались пациенты с явной дисфункцией почек.

В работе специально не изучались приверженность пациентов к лечению и частота приема нестероидных противовоспалительных препаратов, что может явиться ограничением исследования. Это не позволило с полной достоверностью судить о причинах резистентности к терапии. Кроме того, протокол исследования не предусматривал выявление первичного гиперальдостеронизма как этиологического фактора вторичной гипертензии.

Заключение

Частота обнаружения резистентной ИСАГ у лиц пожилого и старческого возраста составила 11,8 % по офисному АД и 12,2 % по данным СМАД. Резистентная систоло-диастолическая АГ встречалась соответственно у 13,6 и 5,4 % обследованных. Эффект «белого халата» при диагностике резистентной АГ отмечен в 30,4 % случаев преимущественно за счет лабильности диастолического АД. При резистентной ИСАГ более выраженными, чем в группах сравнения, оказались вариабельность САД, признаки ремоделирования миокарда, периферического атеросклероза и жесткости аорты. Независимыми маркерами рефрактерности ИСАГ к лечению явились суточная вариабельность САД, скорость распространения пульсовой волны по аорте и амбулаторный индекс артериальной жесткости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Резистентная артериальная гипертензия / под ред. Е.В. Шляхто. — СПб., 2012. — 118 с. / Resistant arterial hypertension / Ed. by E.V. Shlyakhto. — St Petersburg, 2012. — 118 p. [Russian].
2. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G., O'Donnell C.J., Roccella E.J., Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community // Hypertension. — 2000. — Vol. 36, № 4. — P. 594–599.
3. Kannel W.B., Dawber T.R., McGee D.L. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study // Circulation. — 1980. — Vol. 61, № 6. — P. 1179–1182.
4. Резистентная артериальная гипертензия: диагностика, тактика и лечение. Научный доклад профессионального образовательного комитета при Совете по исследованиям в области повышенного артериального давления Американской Ассоциации Сердца / пер. с англ. А.О. Конради // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 187–202. / American Heart Association Professional Education Committee Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation and Treatment / Transl. by A.O. Konradi // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — Vol. 14, № 3. — P. 187–202 [Russian].
5. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension

of the ESH and ESC // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.

6. Протасов К.В., Дзизинский А.А. Новый метод диагностики изолированной систолической артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления // *Вестн. новых мед. технол.* — 2008. — Т. 15, № 2. — С. 125–128. / Protasov K.V., Dzizinskiy A.A. A novel method of diagnostics of isolated systolic arterial hypertension according to the 24-h blood pressure monitoring // *Bulletin of the Novel Medical Technologies [Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy]*. — 2008. — Vol. 15, № 2. — P. 125–128 [Russian].

7. Li Y., Wang J.G., Dolan E. et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47, № 3. — P. 359–364.

8. de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 898–902.

9. Емельянов И.В., Авдонина Н.Г., Иваненко В.В. и др. Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра // *Артериальная гипертензия.* — 2012. — Т. 18, № 2. — С. 96–101. / Emelyanov I.V., Avdonina N.G., Ivanenko V.V. et al. Etiology of the drug-resistance in patients with uncontrolled arterial hypertension: The data from the specialized centre // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2012. — Vol. 18, № 2. — P. 96–101 [Russian].

10. Massier D., Oliveira A.C., Steinhurst A.M. et al. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2012. — Vol. 99, № 1. — P. 630–635.

11. Brown M. J., Castaigne A., de Leeuw P.W. et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35, № 5. — P. 1038–1042.

12. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J. et al. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 5. — P. 697–716.

13. Martins L.C., Figueiredo V.N., Quinaglia T. et al. Characteristics of re-sistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness // *J. Hum. Hypertens.* — 2011. — Vol. 25, № 9. — P. 532–538.

14. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА ПРИМА РЕЗистентная Гипертония АрТериАльная — ПРИчины И Механизмы рАзвития) // *Системные гипертензии.* — 2010. — № 3. — С. 34–41. / Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvayeva M.A., Vigdorchik A.V. Epidemiology of resistant and uncontrolled arterial hypertension in Russian Federation (Russian registry of uncontrolled and resistant arterial hypertension REGATA PRIMA resistant arterial hypertension — causes and mechanisms) // *Systemic Hypertension [Sistemnye Gipertenzii]*. — 2010. — № 3. — P. 34–41 [Russian].

15. Pickering T.G. Arterial stiffness as a cause of resistant hypertension? // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2007. — Vol. 9, № 5. — P. 390–395.

16. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure // *Hypertens. Res.* — 2009. — Vol. 32, № 6. — P. 428–432.