

Особенности клиники и течения артериальной гипертонии у больных с ее различными формами

А.Р. Денисова^{✉1}, Т.Е. Есаулова², Т.Д. Солнцева¹, О.А. Сивакова¹, И.Е. Чазова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клиника «Семейная» ООО «Сеть семейных медицинских центров №2», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить основные факторы риска, клинико-лабораторные и инструментальные данные, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ассоциированные клинические состояния у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), контролируемой резистентной и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, а также вероятно резистентной и вероятно рефрактерной на основании ретроспективного анализа.

Материалы и методы. В исследование включили 455 пациентов с АГ. Все пациенты разделены на 7 групп. В группу контролируемой АГ вошли 240 (52,75%) больных, контролируемой резистентной – 61 (13,4%), неконтролируемой – 10 (2,2%), неконтролируемой резистентной – 53 (11,65%), рефрактерной – 63 (13,8%), вероятно резистентной – 15 (3,3%), вероятно рефрактерной – 13 (2,9%). Во всех группах пациентов на основании анализа истории болезни проведены изучение анамнеза (оценка длительности течения и возраста начала АГ, оценка наличия ССЗ), факторов риска развития АГ (ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и гликемии натощак, гиперурикемия, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ранняя менопауза у женщин; частота сердечных сокращений >80 уд/мин, курение), оценка лабораторных (креатинин, глюкоза, общий холестерин – ХС, ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов высокой плотности, триглицериды, мочевая кислота) и инструментальных (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий) методов обследования.

Результаты. В данной статье представлены результаты сравнительного анализа больных контролируемой, неконтролируемой резистентной, а также рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ. При оценке факторов риска среди пациентов с рефрактерной АГ чаще встречались молодые, некурящие и лица женского пола по сравнению с больными неконтролируемой резистентной и контролируемой АГ. Значимое преимущество в распространенности гипертрофии левого желудочка как по данным ЭКГ, так и эхокардиографии, показали больные рефрактерной АГ ($p < 0,05$). Поражение глазного дна встречали исключительно у пациентов с неконтролируемым течением АГ, 55% случаев обнаружено в группе рефрактерной АГ ($p < 0,05$). Достоверных отличий по наличию атеросклероза брахиоцефальных артерий между группами не получено. Пациенты с рефрактерной АГ значимо чаще имели сердечную недостаточность, перенесенный инсульт и транзиторную ишемическую атаку в анамнезе по сравнению с больными из группы контролируемой АГ ($p < 0,05$). Достоверной разницы по наличию хронической болезни почек, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, фибрилляции предсердий между группами не получено.

Заключение. Больные рефрактерной АГ значимо чаще имеют поражение органов-мишеней и сопутствующие ССЗ, цереброваскулярные заболевания, чем пациенты с контролируемым течением АГ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, рефрактерная артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония

Для цитирования: Денисова А.Р., Есаулова Т.Е., Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Особенности клиники и течения артериальной гипертонии у больных с ее различными формами. Системные гипертензии. 2021; 18 (3): 140–146. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.200921

Введение

Несмотря на особое внимание, уделяемое в настоящее время контролю артериального давления (АД) и мероприятиям по достижению его целевых значений, в последние годы распространенность артериальной гипертонии (АГ) неуклонно растет. По некоторым данным, в ближайшее время число больных АГ может увеличиться до 1,56 млрд [1]. Не вызывает сомнений тот факт, что АГ является ключевым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний, хронической сердечной недостаточ-

ности (ХСН), заболеваний периферических артерий и хронической болезни почек (ХБП) [2]. В то же время по результатам эпидемиологического исследования ЭС-СЕ-РФ более 1/2 пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), не достигают целевых значений АД [3]. Несмотря на высокую приверженность лечению и назначение рациональной терапии, у части больных АГ принимает резистентное и рефрактерное течение [4, 5]. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению заболевания Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) рефрактерной (резистентной)

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Денисова Анастасия Романовна – врач-кардиолог 5-го клинического отд-ния (отдел гипертонии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Есаулова Татьяна Евгеньевна – врач-кардиолог Клиники «Семейная» ООО «СМЦ №2». E-mail: Yestatyana@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0479-8131

Солнцева Татьяна Дмитриевна – клинический ординатор 5-го клинического отд-ния (отдел гипертонии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: Tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием, врач-кардиолог 5-го клинического отд-ния (отдел гипертонии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉ Anastasiia R. Denisova – cardiologist, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Tatiana E. Esaulova – cardiologist, Family Clinic of Network of the Family Medical Centers №2. E-mail: Yestatyana@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0479-8131

Tatiana D. Solntseva – Clinical Resident, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: Tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Olga A. Sivakova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Clinical features and course of arterial hypertension in patients with its various forms

Anastasiia R. Denisova^{✉1},
Tatiana E. Esaulova²,
Tatiana D. Solntseva¹, Olga A. Sivakova¹,
Irina E. Chazova¹

¹National Medical Research Center
of Cardiology, Moscow, Russia;

²Family Clinic of Network of the Family
Medical Centers №2, Moscow, Russia

For citation: Denisova AR, Esaulova TE, Solntseva TD, Sivakova OA, Chazova IE. Clinical features and course of arterial hypertension in patients with its various forms. *Systemic Hypertension*. 2021; 18 (3): 140–146. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.200921

Abstract

Aim. To study the main risk factors, clinical, laboratory and instrumental data, concomitant cardiovascular diseases (CVD) and associated clinical conditions in patients with controlled and uncontrolled hypertension, controlled resistant and uncontrolled resistant hypertension, refractory hypertension, and probably resistant and probably refractory hypertension based on retrospective analysis.

Materials and methods. The study included 455 patients with hypertension. All patients were divided into 7 groups. The group of controlled hypertension included 240 patients (52.75%), controlled resistant hypertension – 61 (13.4%), uncontrolled hypertension – 10 (2.2%), uncontrolled resistant hypertension – 53 (11.65%), refractory hypertension – 63 (13.8%), probably resistant hypertension – 15 (3.3%), probably refractory hypertension – 13 (2.9%). Anamnesis (assessment of the duration and age of the onset of arterial hypertension, assessment of the presence of CVD), risk factors for the development of hypertension (obesity, dyslipidemia, impaired glucose tolerance and fasting glycemia, hyperuricemia, family history of CVD, early menopause in women; heart rate >80 beats/min, smoking), laboratory parameters (creatinine, glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, uric acid) and instrumental methods of examination (ECG, echocardiography, clinic mean 24h BP, Holter monitoring, duplex BCA scanning) were assessed in all groups of patients based on the analysis of the medical history.

Results. In this article we presented the results of a comparative analysis of patients with controlled hypertension, uncontrolled resistant hypertension, refractory and probably refractory hypertension. Patients with refractory hypertension were significantly more young, non-smokers and females compared with patients with uncontrolled resistant hypertension and controlled hypertension. Patients with refractory hypertension had greater prevalence of left ventricular hypertrophy according to ECG and echocardiography ($p < 0.05$). Fundus lesions were found exclusively in patients with uncontrolled hypertension, 55% of cases were found in the group of refractory hypertension ($p < 0.05$). There were no significant differences in the presence of BCA atherosclerosis between the groups. Patients with refractory hypertension were significantly more likely to have heart failure, a history of stroke and transient ischemic attack compared with patients from the group of controlled hypertension ($p < 0.05$). There was no significant difference in the presence of chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, atrial fibrillation between the groups.

Conclusion. Patients with refractory hypertension are significantly more likely to have target organ damage and concomitant cardiovascular, cerebrovascular diseases than patients with controlled hypertension.

Keywords: cardiovascular diseases, refractory arterial hypertension, resistant arterial hypertension

к лечению считается АГ, при которой рекомендуемая стратегия лечения с применением трех препаратов, включая диуретик, не позволяет снизить систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) меньше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно [6]. Ряд авторов, в частности Т. Dudenbostel и соавт., предлагают более детальную классификацию АГ, основанную на различиях по количеству принимаемых препаратов и достижении/недостижении целевых цифр АД [7]:

1. Контролируемая АГ, при которой для достижения целевых значений АД требуется 3 и менее АГП.
2. Контролируемая резистентная АГ – для достижения целевых значений АД требуется более 3 АГП, включая диуретик.
3. Неконтролируемая АГ, при которой не удается достичь целевых значений АД при применении менее трех АГП.
4. Неконтролируемая резистентная АГ – недостижение целевых значений АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, включая диуретик.
5. Рефрактерная АГ – недостижение целевых цифр АД при применении 5 и более АГП, включая диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Особого внимания заслуживают резистентная и рефрактерная АГ, так как для них характерно осложненное течение и худший прогноз по сравнению с больными контролируемой АГ [8].

Цель исследования – изучить основные факторы риска, клиничко-лабораторные и инструментальные данные, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ассоциированные клинические состояния у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, контролируемой и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, а также вероятно резистентной и вероятно рефрактерной на основании ретроспективного анализа.

Материалы и методы

В исследование включили 455 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 81 года с наличием АГ, которые находились на госпитализации в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с марта 2016 по декабрь 2020 г.

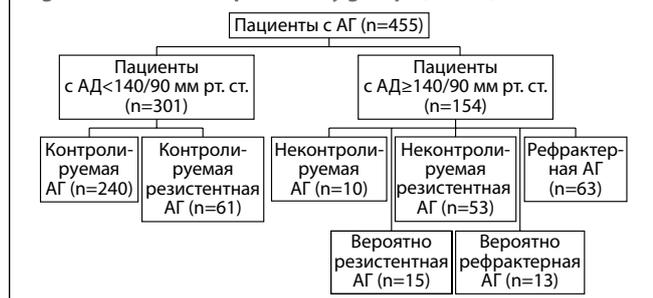
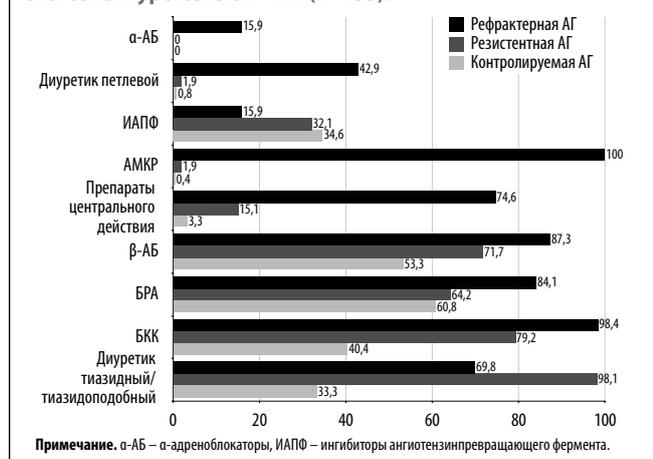
Критериями исключения из исследования являлись вторичные формы АГ, низкая приверженность лечению, нарушение функции печени, воспалительные (острые или обострение хронических), психические, онкологические, аутоиммунные заболевания, беременность или грудное вскармливание.

Всех больных разделили на 5 групп в соответствии с классификацией АГ на основании достижения/недостижения целевых значений АД и количества принимаемых АГП [7]. Целевым значением считалось АД <140/90 мм рт. ст. Кроме того, выделены еще 2 группы пациентов, имеющих вероятно резистентную АГ, при которой не удается достичь целевых значений АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, исключая диуретик, и вероятно рефрактерную АГ, когда имеется недостижение целевых значений АД при применении более 5 АГП, исключая АМКР. Распределение больных по группам представлено на рис. 1.

В группу контролируемой АГ вошли 240 (52,75%) пациентов, контролируемой резистентной – 61 (13,4%), неконтролируемой – 10 (2,2%), резистентной неконтролируемой – 53 (11,65%), рефрактерной АГ – 63 (13,8%).

В группу вероятно резистентной АГ вошли 15 (3,3%) больных, вероятно рефрактерной – 13 (2,9%).

Во всех группах пациентов на основании анализа истории болезни проведено изучение анамнеза: оценка длительности течения и возраста начала АГ, оценка перене-

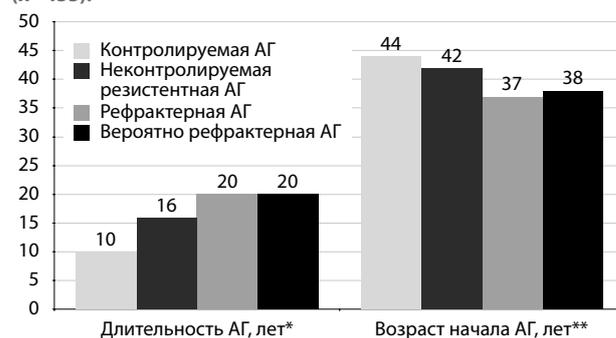
Рис. 1. Распределение исследуемых больных по группам (n=455).**Fig. 1. Distribution of patients by groups (n=455).****Рис. 2. Используемые классы препаратов у больных в разных группах АГ (n=455).****Fig. 2. The classes of drugs used in patients in different groups of arterial hypertension – АН (n=455).**

сенных и имеющих ССЗ; выявление факторов риска развития АГ: ожирение (индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле), дислипидемия (общий холестерин – ОХС > 4,9 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности – ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности – ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин, триглицериды – ТГ > 1,7 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и гликемии натощак (НГН), гиперурикемия (мочевая кислота ≥ 420 мкмоль/л для мужчин, ≥ 360 мкмоль/л для женщин), отягощенный семейный анамнез ССЗ (менее 55 лет для мужчин, менее 65 лет для женщин), ранняя менопауза у женщин (до 40 лет), частота сердечных сокращений (ЧСС) > 80 уд/мин, курение.

У всех больных оценивались следующие лабораторные показатели в пробах венозной крови, взятой натощак: креатинин, глюкоза, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевая кислота. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по уровню креатинина с использованием формулы СКД-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration – сотрудничество в эпидемиологии хронических заболеваний почек).

Для оценки поражения органов-мишеней проанализированы результаты следующих инструментальных методов обследования:

1. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях с определением вольтажных критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Рис. 3. Возрастные особенности больных в разных группах АГ (n=455).**Fig. 3. Age characteristics of patients in different groups of АН (n=455).**

Примечание. $p < 0,05$ для всех, кроме вероятно рефрактерной АГ, по возрасту начала АГ; *статистически значимо различались группа контролируемой АГ и группы неконтролируемой резистентной, рефрактерной, вероятно рефрактерной ($p = 0,001, < 0,001, 0,01$ соответственно); **статистически значимо отличалась группа рефрактерной АГ от групп контролируемой и неконтролируемой резистентной ($p = 0,001$ и $0,047$ соответственно).

2. Суточное мониторирование ЭКГ, по результатам которого оценивалась средняя ЧСС, наличие или отсутствие нарушений ритма сердца.

3. Эхокардиография (ЭхоКГ). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса по Симпсону, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ как соотношение показателей массы миокарда к площади поверхности тела по формуле ASE. ГЛЖ установили, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин.

4. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) для выявления атеросклеротического поражения.

5. Осмотр глазного дна офтальмологом.

6. Офисное измерение САД и ДАД.

7. Суточное мониторирование АД.

Статистический анализ данных производился с использованием пакета статистических программ Statistica v.10.0. Для категориальных переменных p -значения получены с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, Фишера с поправкой Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения; для непрерывных переменных p -значения определены с помощью критерия Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни с поправкой Холма на множественные сравнения (в случае подтверждения общей гипотезы, что все группы неотличимы друг от друга, необходимости в дальнейшем сравнении между группами не возникло, если же нулевую гипотезу не отвергали, проводились множественные сравнения). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q₂₅ и 75-й процентиля). Статистически значимыми при проверке гипотез считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В данной статье представлены результаты сравнения больных контролируемой АГ, неконтролируемой резистентной, а также рефрактерной и вероятно рефрактерной. Все выделенные группы сравнивались между собой по ряду параметров: факторам риска, лабораторным и инструментальным методам обследования, по наличию ассоциированных клинических состояний и сопутствующих ССЗ (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики групп (n=455)
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of groups (n=455)

	Контролируемая АГ	Неконтролируемая резистентная АГ	Рефрактерная АГ	Вероятно рефрактерная АГ
Ожирение, абс. (%)	118 (49,1)	30 (56,6)	37 (58,7)	8 (61,5)
Ранняя менопауза у женщин, абс. (%)	16 (16,8)	6 (26,1)	7 (20,6)	1 (25,0)
Курение, абс. (%)	68 (29,1)	10 (20,4)	14 (23,0)	5 (38,5)
Наследственность по АГ, абс. (%)	99 (42,5)	18 (36,0)	36 (59,0)	5 (45,5)
Раннее развитие ССЗ в семье, абс. (%)	24 (10,3)	5 (10,0)	8 (13,6)	0
Дислипидемия, абс. (%)	211 (87,9)	49 (92,5)	50 (79,4)	12 (92,3)
Гиперурикемия, абс. (%)	20 (8,3)	1 (1,9)	7 (11,1)	4 (30,8)
НТГ, абс. (%)	28 (11,7)	11 (20,8)	3 (4,8)	2 (15,4)
НГН, абс. (%)	14 (5,8)	5 (9,4)	2 (3,2)	0
ЧСС > 80 уд/мин, абс. (%)	65 (27,1)	18 (34,0)	18 (28,6)	3 (23,1)
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,7]	5,9 [4,7; 6,8]	5,0 [4,5; 6,0]	6,0 [5,4; 6,3]
ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,7; 4,4]	3,7 [2,5; 4,5]	3,0 [2,5; 3,7]	3,5 [3,1; 4,0]
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,2 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,1; 1,5]
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,2]	1,6 [1,2; 2,3]	1,3 [1,0; 2,0]	1,7 [1,4; 2,2]
Мочевая кислота, мкмоль/л*	366 [288,8; 410,2]	326 [293,0; 361,0]	332,5 [278,6; 415,4]	521 [493,8; 553,5]
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1; 5,9]	5,5 [5,2; 6,0]	5,5 [4,9; 6,2]	5,6 [5,0; 5,7]
Креатинин, мкмоль/л	79,0 [68,9; 89,8]	73,0 [64,7; 83,8]	78,0 [66,7; 92,4]	75,0 [66,0; 92,9]
Атеросклероз БЦА, абс. (%)	187 (83,1)	46 (88,5)	50 (80,6)	11 (84,6)
ХБП, абс. (%)	13 (5,4)	4 (7,5)	9 (14,3)	1 (7,7)
ОИМ, абс. (%)	7 (2,9)	3 (5,7)	4 (6,3)	1 (7,7)

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда. Здесь и далее в табл. 2 и на рис. 3: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q₂₅ и 75-й перцентили).

*Статистически значимо различались между собой группы неконтролируемой резистентной и вероятно рефрактерной АГ ($p=0,017$) и группы рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ ($p=0,009$).

Большинство пациентов с АГ (68%) использовали 3 класса АГП и более, а 19,5% – 5 классов АГП и более. Тремя наиболее часто используемыми препаратами у больных неконтролируемой резистентной АГ были тиазидные и тиазидоподобные диуретики (98,1%), блокаторы кальциевых каналов – БКК (79,2%) и β -адреноблокаторы – β -АБ (71,7%), а среди пациентов с контролируемой АГ – блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II (60,8%), β -АБ (53,3%) и БКК (40,4%). АМКР использовали 100% больных рефрактерной АГ и 1,9% пациентов с неконтролируемой резистентной АГ (рис. 2).

Медиана длительности АГ у больных контролируемой АГ составила 10 [4,0; 15,0] лет, неконтролируемой резистентной – 16 [10,0; 20,0], рефрактерной – 20 [11,5; 28,5], вероятно рефрактерной – 20 [15,0; 27,0]. Медиана возраста начала АГ у пациентов с контролируемой АГ – 44 [35,0; 51,0] года, неконтролируемой резистентной – 42 [33,0; 51,0], рефрактерной – 37 [25,0; 44,0], а вероятно рефрактерной – 38 [34,0; 44,0]; рис. 3.

В ходе апостериорных множественных сравнений установили, что для длительности АГ статистически значимо различались группа контролируемой АГ и группы неконтролируемой резистентной, рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ ($p=0,001$, $<0,001$, $0,01$ соответственно); для возраста начала АГ статистически значимо отличалась группа рефрактерной АГ от групп контролируемой и неконтролируемой резистентной (p -значения составили $0,001$ и $0,047$ соответственно).

У всех пациентов проанализировали такие факторы риска, как мужской пол, ожирение, курение, ранняя менопауза у женщин, наличие дислипидемии, гиперурикемии, НТГ и НГН, ЧСС > 80 уд/мин, а также наличие отягощенной наследственности по АГ, по раннему развитию ССЗ (см. табл. 1). При проведении множественных сравнений

статистически значимой разницы между группами не получено, что может быть обусловлено большим количеством групп для сравнения, а также различиями в количестве исследуемых в каждой из них, однако стоит отметить явную тенденцию к широкой распространенности ожирения, гиперурикемии, отягощенной наследственности по АГ и по раннему развитию ССЗ среди больных рефрактерной АГ по сравнению с группами неконтролируемой резистентной и контролируемой. В группе вероятно рефрактерной АГ ожирение, ранняя менопауза у женщин и гиперурикемия встречались даже чаще, чем у пациентов с рефрактерной АГ, но выявленная разница не достигала статистической значимости (см. табл. 1). При разделении всех больных по количеству принимаемых АГП у пациентов, принимающих 6 препаратов, достоверно чаще была отягощена наследственность по наличию АГ по сравнению с больными, принимающими меньшее количество препаратов ($p < 0,05$).

Женщин и мужчин в группе контролируемой АГ оказалось практически поровну, а в группах неконтролируемой резистентной, рефрактерной и вероятно рефрактерной женщин оказалось больше (62,3, 61,9 и 61,5% соответственно); рис. 4.

Примечательно, что курящие больные в группах неконтролируемой резистентной и рефрактерной АГ встречались реже, чем среди больных контролируемой АГ (см. табл. 1).

При изучении клинико-лабораторных показателей статистически значимых различий между группами не обнаружено, за исключением высоких значений мочевой кислоты в группе вероятно рефрактерной АГ (см. табл. 1). После проведения множественных сравнений статистически значимо различались между собой группы неконтролируемой резистентной и вероятно рефрактерной АГ

Рис. 4. Гендерные особенности больных в разных группах АГ (n=455).

Fig. 4. Gender characteristics of patients in different groups of AH (n=455).

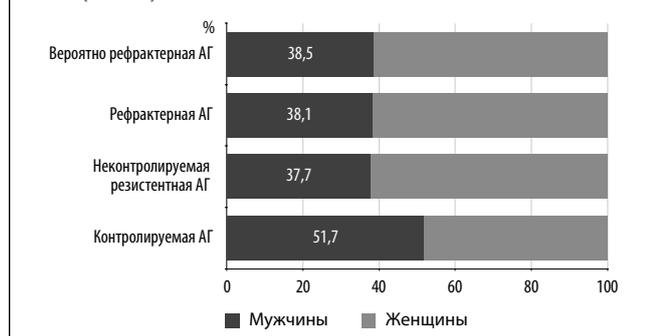
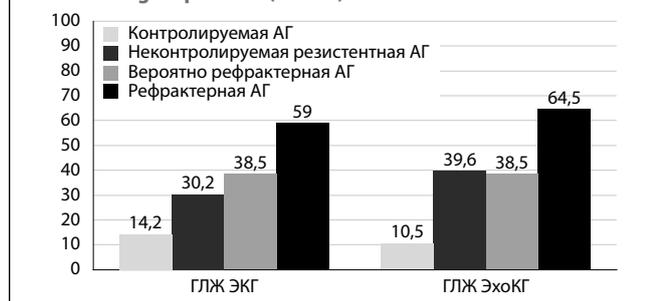
**Рис. 5. Наличие ГЛЖ у больных в разных группах АГ (n=450).**

Fig. 5. The presence of left ventricular hypertrophy in patients in different groups of AH (n=450).



($p=0,017$) и группы рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ ($p=0,009$).

Проанализировав инструментальные методы обследования, в том числе характеризующие поражение органов-мишеней, выявили, что достоверно чаще ГЛЖ по данным ЭхоКГ встречалась у больных рефрактерной АГ (64,5%) по сравнению с группой неконтролируемой резистентной (39,6%) и контролируемой (10,9%); $p<0,05$. ГЛЖ по данным ЭКГ также статистически значимо чаще определялась в группе пациентов с рефрактерной АГ, чем с неконтролируемой резистентной и контролируемой ($p<0,05$); рис. 5.

Стоит отметить, что у больных, принимающих большое количество препаратов, ГЛЖ выявляли достоверно чаще как по данным ЭКГ, так и ЭхоКГ ($p<0,05$).

Поражение глазного дна (кровоизлияния, экссудат/отек соска зрительного нерва) не обнаружили у пациентов с достигнутыми целевыми значениями АД (рис. 6). Всего 9 больных имели данную патологию, и 5 из них относились к группе рефрактерного течения АГ. Достоверных отличий по наличию атеросклероза БЦА не получено.

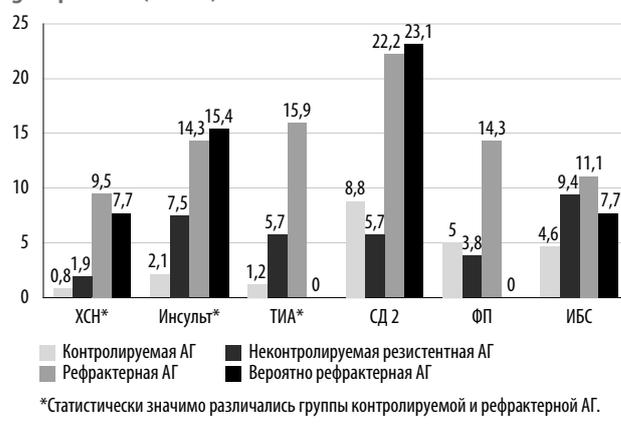
Пациенты с рефрактерной АГ значимо чаще имели ХСН, перенесенный инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе по сравнению с больными из группы контролируемой АГ ($p<0,05$ для всех). Достоверной разницы по наличию ХБП, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), стабильной ИБС, перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий (ФП) между группами не получено (рис. 7). Интересен тот факт, что больные из группы вероятно рефрактерной АГ чаще страдали СД 2 и имели в анамнезе перенесенный инсульт по сравнению с больными рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ, однако $p>0,05$.

Рис. 6. Поражение глазного дна у больных в разных группах АГ (n=425).

Fig. 6. The lesion of the fundus in patients in different groups of AH (n=425).

**Рис. 7. Наличие сопутствующих заболеваний у больных в разных группах АГ (n=455).**

Fig. 7. The presence of comorbidities in patients in different groups of AH (n=455).



Показатели среднесуточного и офисного САД и ДАД у больных из разных групп АГ представлены в табл. 2. Статистически значимо как офисное, так и среднесуточное САД и ДАД выше у больных резистентной и рефрактерной АГ по сравнению с группой контролируемой АГ ($p<0,05$ для всех), а различие между группами резистентной и рефрактерной АГ значимо только по офисному САД ($p=0,03$).

Обсуждение

Согласно полученным результатам некоторых исследований факторами, ассоциированными с развитием неконтролируемого течения АГ, могут являться: женский пол, пожилой возраст, ХБП, высокий уровень САД, чрезмерное употребление соли, СД, ожирение и ГЛЖ [9, 10]. В исследовании авторы постарались выявить предикторы рефрактерного течения АГ, разделив оцениваемые параметры по группам.

При оценке факторов риска среди больных рефрактерной АГ чаще встречались молодые, некурящие и лица женского пола по сравнению с пациентами с неконтролируемой резистентной и контролируемой АГ. Эти данные совпадают с результатами, полученными в исследовании A. Velasco и соавт., где группа больных рефрактерной АГ моложе пациентов с контролируемой резистентной АГ (средний возраст составил $51,7\pm 8,9$ и $60,6\pm 11,5$ года соответственно, $p=0,003$), а также преобладала доля женщин (75,0% против 43%, $p=0,02$) [11]. Согласно оценке 135 больных рефрактерной АГ

Таблица 2. Показатели АД (мм рт. ст.) у больных из разных групп АГ
Table 2. Blood pressure level (mm Hg) in patients from different groups of arterial hypertension

	Контролируемая АГ	Неконтролируемая резистентная АГ	Рефрактерная АГ	Вероятно рефрактерная АГ
Среднесуточное САД*	122 [114,0; 130,0]	143,5 [137,2; 157,2]	153 [143,0; 166,0]	153,5 [148,2; 155,8]
Среднесуточное ДАД**	78 [71,0; 85,0]	91 [83,5; 99,2]	93 [85,0; 104,0]	88,5 [84,8; 97,5]
Офисное САД***	124 [120,0; 130,0]	140 [140,0; 150,0]	150 [142,0; 163,0]	144 [140,0; 150,0]
Офисное ДАД	80 [70,0; 80,0]	90 [80,0; 90,0]	90 [80,0; 100,0]	90 [80,0; 90,0]

*Статистически значимо различались группы контролируемой АГ и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, вероятно рефрактерной ($p=0,000, 0,000, 0,001$ соответственно); **статистически значимо различались группы контролируемой АГ и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, ($p=0,000, 0,000$ соответственно); ***статистически значимо различались группы контролируемой АГ и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, вероятно рефрактерной ($p=0,000$ для всех) и группы неконтролируемой резистентной, рефрактерной АГ между собой ($p=0,03$).

в исследовании С. Cardoso и соавт. эти пациенты моложе, чаще страдали ожирением, много курили, по сравнению с пациентами без рефрактерной АГ [8]. В противоположность данному исследованию N. van der Sande и соавт. показали результаты собственного наблюдения, где больные неконтролируемой резистентной АГ старше больных контролируемой (64 ± 9 и 59 ± 10 лет соответственно) [12]. Многие факторы риска не показали значимых различий между группами в этой работе ввиду имеющихся ограничений (большое количество групп для сравнений, различия в числе исследуемых пациентов в каждой группе), однако стоит отметить явную тенденцию к большой распространенности ожирения, гиперурикемии, отягощенной наследственности по АГ и по раннему развитию ССЗ среди больных рефрактерной АГ по сравнению с группами неконтролируемой резистентной и контролируемой, поэтому не стоит недооценивать вклад данных факторов риска в неконтролируемое течение АГ [8, 13]. Кроме того, модификация факторов риска является важнейшей мерой преодоления неконтролируемого течения АГ, что подтверждено рядом хоть и немногочисленных, однако успешных исследований [14, 15].

Проанализировав поражение органов-мишеней в каждой группе больных, явное преимущество перед всеми по частоте наличия ГЛЖ нужно отдать больным рефрактерной АГ ($p < 0,05$). Результаты, полученные в этом исследовании, полностью согласуются с данными испанского регистра, где среди лиц с рефрактерной АГ ГЛЖ по данным ЭКГ встречалась чаще (27,6% против 14,9%, $p < 0,0001$), чем у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ [16]. Что касается сравнения распространенности ГЛЖ по данным ЭхоКГ, по результатам некоторых исследований она также значимо чаще выявлялась у больных рефрактерной АГ [17, 18].

В мировой литературе недостаточно данных о частоте поражения глазного дна (кровоизлияния, экссудат/отек соска зрительного нерва) у пациентов с рефрактерной/резистентной АГ. В этом исследовании данная патология встречалась исключительно у больных АГ с неконтролируемым течением, 5 из 9 случаев обнаружили в группе рефрактерной АГ. Достоверных отличий по наличию атеросклероза БЦА между всеми группами не получено.

Одним из наиболее важных оцениваемых аспектов у пациентов с АГ является наличие сопутствующих ССЗ и ассоциированных клинических состояний, однако данные об их распространенности среди больных резистентной и рефрактерной АГ разнятся, что говорит об актуальности данной тематики. Так, при анализе испанского регистра у лиц с рефрактерной АГ чаще встречался СД 2 (48,1% про-

тив 33,5%, $p < 0,001$), частота перенесенных сердечно-сосудистых событий также была более высокой (20,5% против 14,9%, $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, имеющими неконтролируемую резистентную АГ [16]. В исследовании REGARDS у больных рефрактерной АГ чаще выявлялись СД, острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС и ХБП [19]. Однако в противоположность этому наблюдению М. Acelajado и соавт. не выявили большей распространенности СД, ХБП и острого нарушения мозгового кровообращения в когорте больных рефрактерной АГ, но для них характерна более частая госпитализация в стационар по поводу декомпенсации ХСН [20]. По данным В. Chedier и соавт., пациенты с резистентной АГ по сравнению с больными рефрактерной АГ реже имели перенесенные цереброваскулярные заболевания (21,9% против 14,7%, $p = 0,04$), но не обнаружено различий в отношении ИБС или ХБП [18]. В этом исследовании значимо чаще пациенты с рефрактерной АГ имели ХСН ($p < 0,05$), перенесенный инсульт ($p < 0,05$), ТИА ($p < 0,05$) по сравнению с больными из группы контролируемой АГ. Достоверной разницы при сравнении пациентов с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ не получено, однако имела место явная тенденция к широкой распространенности данных заболеваний, а также ХБП, ИБС, острого инфаркта миокарда, ФП, СД у больных рефрактерной АГ по сравнению со всеми остальными группами. Такие расхождения в результатах могут быть обусловлены различиями в дизайне исследований, а также в подходах к определению резистентности и рефрактерности АГ. В наблюдении использованы более жесткие критерии отбора пациентов с неконтролируемой АГ, а именно обязательный прием диуретиков и АМКР для определения резистентной и рефрактерной АГ, что не всегда соблюдалось в других исследованиях. Авторы выделили 2 группы: больные вероятно резистентной и вероятно рефрактерной АГ. Стоит отметить, что группа вероятно рефрактерной АГ, при лечении которой использовалось более 5 АГП, включая диуретик, но исключая АМКР, имела схожие результаты в сравнении с больными рефрактерной АГ, более того, они чаще страдали СД и имели перенесенный инсульт в анамнезе, однако разница не достигала статистической значимости из-за малой выборки. Необходимость выделения данной категории больных требует более детальной проработки, в том числе дополненной результатами проспективного анализа.

Особого внимания заслуживает оценка прогноза у пациентов с неконтролируемым течением АГ. Большинство имеющихся исследований показывает, что у больных рези-

стенной АГ, особенно если она не контролируется, и рефрактерной имеется худший прогноз по сравнению с общей когортой пациентов с АГ как с точки зрения сердечно-сосудистых событий, так и общей смертности [21–23]. Отмечен вниманием возможный переход больных из одной группы АГ в другую. В частности С. Navarro-Soriano и соавт. в своем исследовании показали, что 17,4% пациентов с резистентной АГ после 5 лет наблюдения приобрели рефрактерный характер течения заболевания [24]. Все это диктует необходимость дальнейшего проведения проспективных исследований, поэтому авторы планируют продолжить наблюдение за всеми больными, включенными в анализ.

Заключение

У многих пациентов с рефрактерной АГ неэффективны как медикаментозные, так и интервенционные методы лечения. До сих пор не существует единого мнения о патогенезе данного состояния. Как известно, главным патофизиологическим звеном возникновения резистентной АГ является избыточная задержка жидкости, и усиление диуретической терапии приводит к успешному контролю АД. Рефрактерная АГ может быть менее зависимой от объемной перегрузки жидкостью. На это указывает и само определение, поскольку пациенты с рефрактерной АГ выявляются только после неэффективного интенсивного лечения диуретиками и АМКР. Отсутствие достоверных отличий между группами рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ косвенно может свидетельствовать о том, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие гиперальдостеронизма с меньшей ве-

роятностью играют роль в патогенезе рефрактерности, поэтому назначение АМКР не является эффективной стратегией у данной группы больных.

В данном исследовании авторы постарались выявить предикторы рефрактерного течения АГ. Ими являются раннее начало и большая длительность АГ, ожирение, гиперурикемия, отягощенная наследственность по АГ и по раннему развитию ССЗ в семье, а также женский пол.

Углубленное изучение и оценка данных предикторов позволит в наиболее короткие сроки выявить больных, предрасположенных к рефрактерному течению АГ, и своевременно скорректировать терапию в соответствии с прогнозом развития значимых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, что представляет собой важную практическую значимость.

Таким образом, больные рефрактерной АГ представляют особую когорту, явно отличающуюся от больных с контролируемой и резистентной. Изучение факторов риска, особенностей лабораторных и инструментальных методов обследования, а также выявление сопутствующих заболеваний у этой категории полезно для лучшего понимания патогенеза заболевания, оценки прогноза, а самое главное – для поиска наиболее эффективного лечения, что в настоящее время крайне затруднено для больных рефрактерной АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI:10.1001/jama.2016.19043
- 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;13(4):4–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterialnaia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost, osvedomlennost, lechenie i kontrol. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014;13(4):4–14 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Fuchs FD, Frohlich FD, Massier D, Tonelli de Oliveira FC. Abstract 5854: Prevalence of truly resistant hypertension prospectively evaluated in a clinical setting. *Circulation*. 2009;120:S1163.
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension*. 2014;63:451–8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31 [Chazova IE, Zhernakova YuV. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun D. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085–92. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
- Cardoso CRL, Salles GF. Refractory Hypertension and Risks of Adverse Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Resistant Hypertension: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017634. DOI:10.1161/JAHA.120.017634
- Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64:1012–21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594–9. DOI:10.1161/01.hyp.36.4.594
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, et al. Refractory Hypertension Is not Attributable to Intravascular Fluid Retention as Determined by Intracardiac Volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343–9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- van der Sande NGC, de Beus E, Bots ML, et al.; SMART study group. Apparent resistant hypertension and the risk of vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease. *J Hypertens*. 2018;36(1):143–50. DOI:10.1097/HJH.0000000000001494
- Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797–804. DOI:10.1097/HJH.0000000000002103
- Aucott L, Poobalan A, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005;45:1035–41.
- Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, et al. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (Hex trial). *Int J Cardiol*. 2014;172:434–41.
- Armario P, Oliveras A, Blanch P, et al. Refractory Hypertension. Prevalence, Associated Factors And Differences With Resistant Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(Suppl. 2):e304. DOI:10.1097/01.hjh.0000523892.30290.dd
- Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, et al. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9:397–402.
- Chedier B, Muxfeldt E, Cavalcanti A, Mares GS, et al. Refractory Hypertension: Prevalence And Patients Characteristics. *J Hypertens*. 2017;35(Suppl. 2):e304. DOI:10.1097/01.hjh.0000523894.07419.60
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:7–12.
- Irvin MR, Booth JN 3rd, Shimbo D, et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:405–13. DOI:10.1016/j.jash.2014.03.003
- Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. Registry Investigators. *Eur Heart J*. 2013;34:1204–14. DOI:10.1093/eurheartj/ehs368
- Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:635–43. DOI:10.1097/HJH.0000000000000051
- Navarro-Soriano C, Martínez-García MA, Torres G, et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: a Pragmatic Longitudinal Study. *The Japanese Society of Hypertension*. 2019;42(11):1708–15. DOI:10.1038/s41440-019-0285-8



Статья поступила в редакцию /
The article received: 03.06.2021
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 24.09.2021

OMNIDOCOR.RU