

## Фенотипирование “маскированной” артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторинга артериального давления

Гельцер Б. И.<sup>1</sup>, Шахгельдян К. И.<sup>1,2</sup>, Котельников В. Н.<sup>1</sup>, Ветрова О. О.<sup>1</sup>, Орлова-Ильинская В. В.<sup>1</sup>, Карпов Р. С.<sup>3</sup>

**Цель.** Фенотипирование “маскированной” артериальной гипертензии (МАГ) на основе кластеризации результатов суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и сопоставление полученных данных с индикаторами поражения органов-мишеней.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 207 мужчин с медианой возраста 34,6 года и нормальным уровнем “офисного” артериального давления (АД), подвергавшихся систематическому воздействию профессиональных стрессоров и находившихся на плановом стационарном обследовании. Всем пациентам проводили СМАД, эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий, определение скорости клубочковой фильтрации. Кластеризацию данных СМАД осуществляли методом самоорганизующихся нейронных сетей Кохонена и К-средних. Обработку данных выполняли на языке R в среде R-studio.

**Результаты.** МАГ была диагностирована у 142 (68,6%) обследованных, разделенных по 4 критериальным факторам СМАД на 3 кластера: систоло-диастолическую (СДМАГ) — 50,7%, изолированную систолическую (ИСМАГ) — 27,5% и изолированную диастолическую (ИДМАГ) — 21,8%. Для большинства (51,4%) лиц с СДМАГ было характерным относительно равномерное распределение эпизодов повышения систолического и диастолического АД в течение суток, а другие варианты их соотношений встречались значительно реже. При ИСМАГ гипертоническая нагрузка превалировала в период бодрствования, а при ИДМАГ — в период сна. Отдельные кластеры существенно отличались по показателям суточного профиля АД и признакам поражения органов-мишеней. Так, различные типы ремоделирования сердца фиксировались у 24 (17%) больных МАГ, 16 (66,7%) из которых относились к фенотипу СДМАГ. Утолщение комплекса интима-медиа >0,9 мм имело место у 40% больных с ИДМАГ, у 30% — с СДМАГ, и только у 9% — с ИСМАГ. При этом наибольшее число обследованных с гломерулярной гиперфильтрацией было зарегистрировано при ИСМАГ (20,5%), а с гипофильтрацией — при ИДМАГ (29%) и СДМАГ (23,6%).

**Заключение.** Современные технологии кластеризации повышают эффективность риск-стратификации пациентов с МАГ, способствуют персонализации программ её профилактики и терапии.

**Ключевые слова:** маскированная артериальная гипертензия, кластеризация, органы-мишени.

**Отношения и деятельность:** исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131 и 19-29-01077.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Минобрнауки России, Владивосток; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, институт информационных технологий, Минобрнауки России, Владивосток, <sup>3</sup>ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Научно-исследовательский институт кардиологии Российской академии наук, Томск, Россия.

Гельцер Б. И.\* — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — доктор технических наук, профессор; директор института, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Котельников В. Н. — д.м.н., профессор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Ветрова О. О. — аспирант, ORCID: 0000-0001-5483-2927, Орлова-Ильинская В. В. — студент, ORCID: 0000-0002-9667-6149, Карпов Р. С. — д.м.н., академик Российской академии наук, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Boris.Geltser@vvsu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИДМАГ — изолированная диастолическая маскированная артериальная гипертензия, ИСМАГ — изолированная систолическая маскированная артериальная гипертензия, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ПОМ — поражение органов мишеней, СДМАГ — систоло-диастолическая маскированная артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование АД, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИЮТ — индекс относительной толщины, ТЗСд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР — конечный диастолический размер, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал.

**Рукопись получена** 24.04.2019

**Рецензия получена** 28.05.2019

**Принята к публикации** 24.06.2019



**Для цитирования:** Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Орлова-Ильинская В. В., Карпов Р. С. Фенотипирование “маскированной” артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторинга артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3286.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3286

## Phenotyping of masked hypertension based on the clustering of 24-hour blood pressure monitoring data

Geltser B. I.<sup>1</sup>, Shakhgelydyan K. I.<sup>1,2</sup>, Kotelnikov V. N.<sup>1</sup>, Vetrova O. O.<sup>1</sup>, Orlova-Ilyinskaya V. V.<sup>1</sup>, Karpov R. S.<sup>3</sup>

**Aim.** Phenotyping of masked hypertension (MH) based on clustering of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) results data and comparing it with indicators of target organ damage.

**Material and methods.** We retrospectively analyzed medical records of 207 men with a median age of 34.6 years and normal office blood pressure (BP), who were systematically exposed to occupational stressors and were undergoing a routine in-patient examination. All patients underwent ABPM, echocardiography, carotid ultrasound, glomerular filtration rate estimation. The clustering of ABPM data was

carried out using the Kohonen self-organizing neural networks and K-means algorithm. Data processing was performed in the R programming language using the RStudio environment.

**Results.** MH was diagnosed in 142 (68,6%) patients which were divided into 3 clusters according to 4 criteria factors of ABPM: systolic-diastolic (SDMH) — 50,7%, isolated systolic (ISMH) — 27,5% and isolated diastolic (IDMH) — 21,8%. Majority (51,4%) of patients with SDMH were characterized by a relatively balanced distribution of episodes of increased systolic and diastolic BP during the day, and

other ratios were much less common. In patients with ISMH, hypertension prevailed in the daylight, and in IDMP — nighttime. Individual clusters differed significantly in terms of the 24-hour BP profile and signs of target organ damage. Various types of cardiac remodeling were recorded in 24 (17%) patients with MH, 16 (66,7%) of which belonged to the SDMH phenotype. Intima-media thickening  $>0,9$  mm occurred in 40% of patients with IDMH, in 30% — SDMH and only 9% — ISMH. At the same time, the majority of patients with glomerular hyperfiltration was recorded in patients with ISMH (20,5%), and with hypofiltration — IDMH (29%) and SDMH (23,6%).

**Conclusion.** Modern technologies of clustering increase the effectiveness of risk stratification for patients with MH, and contribute to the personification of preventive and therapeutic programs.

**Key words:** masked hypertension, clustering, target organs.

**Relationships and Activities:** the study was partially supported by the Russian Federal Property Fund (project № 18-29-03131).

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok; <sup>2</sup>Vladivostok State University of Economics and Service, School of Information Technologies, Vladivostok; <sup>3</sup>Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Kotelnikov V. N. ORCID: 0000-0001-5830-1322, Vetrova O. O. ORCID: 0000-0001-5483-2927, Orlova-Ilyinskaya V. V. ORCID: 0000-0002-9667-6149, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

**Received:** 24.04.2019 **Revision Received:** 28.05.2019 **Accepted:** 24.06.2019

**For citation:** Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Kotelnikov V. N., Vetrova O. O., Orlova-Ilyinskaya V. V., Karpov R. S. Phenotyping of masked hypertension based on the clustering of 24-hour blood pressure monitoring data. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3286. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3286

Интерес к проблеме маскированной артериальной гипертензии (МАГ) обусловлен широкой её распространенностью среди населения различных стран, которая варьирует от 10 до 49% и зависит от гендерных, возрастных, антропометрических характеристик обследуемых, их социального статуса, профессии, сопутствующих патологий и других факторов [1-3]. В большинстве современных исследований МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, predisposing к субклиническому поражению органов мишеней и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Некоторые авторы выделяют 2 варианта МАГ. К первому из них относят впервые выявленную внеофисную артериальную гипертензию (АГ) у лиц, не получающих антигипертензивную терапию. Ко второму — случаи неэффективного лечения ранее диагностированной АГ, когда согласно клиническим измерениям уровень артериального давления (АД) хорошо контролируется, а по результатам его самоконтроля или суточного мониторирования (СМАД) показатели АД не достигают целевых значений [5]. Важность разделения этих вариантов внеофисной АГ обусловлена тем, что впервые выявленная МАГ в большей мере относится к проблеме превентивной кардиологии, ориентированной на первичную профилактику и раннюю диагностику АГ, идентификацию и ограничение воздействия на организм ассоциированных с ней факторов риска. Выявление МАГ как индикатора неэффективного лечения ранее диагностированной АГ предполагает его своевременную коррекцию.

К индикаторам МАГ относят уровень среднесуточного амбулаторного АД  $>135/85$  мм рт.ст. или среднедневного АД  $>140/90$  мм рт.ст. или средненочного АД  $>120/70$  мм рт.ст. при нормальном уровне клинического АД [6]. Ряд авторов подчеркивает превосходство СМАД над домашним мониторированием АД для верификации различных фенотипов МАГ и стратифи-

кации рисков поражения органов мишеней и сердечно-сосудистых событий [7]. Данные литературы свидетельствуют о том, что выделение отдельных клинико-функциональных вариантов МАГ обусловлено стремлением повысить эффективность риск-стратификации больных и обеспечить индивидуально-ориентированные подходы к терапии и профилактике возможных осложнений [8]. Необходимо также отметить, что использование для решения этих задач методов машинного обучения повышает точность стратификации больных и качество прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования состояла в фенотипировании МАГ на основе кластеризации результатов СМАД и сопоставлении полученных данных с индикаторами поражения органов мишеней.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 207 историй болезни мужчин в возрасте от 18 до 55 лет с медианой (Me) — 34,6 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) (32,3-36,3), подвергавшихся систематическому воздействию профессиональных стрессоров и находившихся на ежегодном плановом углубленном медицинском обследовании в 1477 Военно-морском клиническом госпитале МО РФ в 2015-2018гг. У всех обследованных при поступлении в стационар клиническое АД было в пределах нормы, а в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. Из исследования исключали лиц с устойчивой АГ любого генеза, эндокринной и цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца, острыми инфекционно-воспалительными и хроническими заболеваниями в стадии обострения. Всем обследованным проводилось СМАД, показаниями к которому были высокое нормальное клиническое АД, а также нормальное клиническое АД у лиц с признаками поражения органов мишеней или с высоким сердечно-сосудистым риском.

Таблица 1

Критериальные факторы кластеризации МАГ по данным СМАД (Me, 95% ДИ)

Факторы кластеризации	Кластеры				p-value
	Контроль n=65	Кластер 1 n=72	Кластер 2 n=39	Кластер 3 n=31	
СрСАД день, мм рт.ст.	124 [122;127]	143,5 [141;146]	139 [138;141]	128 [126;131]	$p_{12}=0,016$ $p_{13}, p_{23}<0,0001$
СрСАД ночь, мм рт.ст.	108 [105;109]	126 [123;129]	121 [119;124]	111 [109;114]	$p_{12}=0,0029$ $p_{13}, p_{23}<0,0001$
СрДАД день, мм рт.ст.	75 [73;77]	90 [89;92]	79 [77;81]	86 [82;88]	$p_{12}, p_{13}, p_{23}<0,0001$
СрДАД ночь, мм рт.ст.	63 [61;65]	78,5 [76;81]	64 [62;66]	74 [72;76]	$p_{12}, p_{23}<0,0001$ $p_{13}=0,0002$

**Примечание:**  $P_0$  — достоверность различий по отношению к контролю,  $P_{1,2,3}$  — различия между кластерами.

**Сокращения:** МАГ — маскированная артериальная гипертензия, СрСАД — среднее систолическое артериального давление, СрДАД — среднее диастолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД.

СМАД проводили на регистраторе BPLab V.05.02.00 (Россия) с измерениями АД в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Мониторинг начинали в 9-10 утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь, вариабельность САД и ДАД, индекс времени САД и ДАД, их нормированный индекс площади, степень ночного снижения, месор, величину утреннего подъема и его скорость. За нормативные значения принимали общепринятые показатели у здоровых лиц [7]. Ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий проводили на аппарате “Vivid 9” (General Electric, США). Определяли конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, толщину его задней стенки в диастолу (ТЗСд), толщину межжелудочковой перегородки и комплекса интима-медиа (ТИМ) в области бифуркации общей сонной артерии. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле  $(2 \times \text{ТЗСд}) / \text{КДР}$ . Выделяли группы с нормальной геометрией сердца, концентрическим ремоделированием, концентрической гипертрофией и эксцентрической гипертрофией.

Статическая обработка данных выполнялась с помощью описательных статистик (Me и их 95% ДИ), непараметрического теста Манна-Уитни. Все показатели СМАД, согласно тесту Шапиро-Уилки, имели близкое к нормальному распределение. Для оценки межгрупповых различий для категориальных факторов использовали  $\chi^2$ -тест. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Кластеризацию результатов СМАД у лиц с МАГ проводили с использованием самоорганизующихся сетей Кохонена [9]. Последние были построены на 100 нейронах (сетка 10x10) выходного слоя с последующим выделением 14 субкластеров, которые методом K-средних

объединялись в кластеры МАГ. Оценку валидности кластеризации выполняли с помощью индекса Дэвиса-Болдина. Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio. Анализ информации в исследовании был выполнен при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131 и 19-29-01077.

### Результаты и обсуждение

По результатам СМАД было выделено 2 группы обследованных: первую из них составили 65 (31,4%) лиц с нормотензией, вторую — 142 (68,6%) с впервые выявленной МАГ. Кластеризация показателей СМАД у пациентов с МАГ проводилась с использованием 4 критериальных факторов, которые превышали нормативные значения средних САД и ДАД за день и ночь, что позволило выделить среди обследованных 3 кластера. При этом индекс Дэвиса-Болдина был равен 0,9, что указывает на приемлемость результатов кластеризации.

В первый кластер вошли 72 (50,7%) обследованных, которые характеризовались наличием систоло-диастолической МАГ (СДМАГ), во второй — 39 (27,5%) с изолированной систолической МАГ (ИСМАГ), в третий — 31 (21,8%) с изолированной диастолической МАГ (ИДМАГ) (табл. 1). Распределение пациентов по возрасту в различных кластерах показало, что минимальные его значения были при ИСМАГ (Me — 23; ДИ: 22; 29), а максимальные — при ИДМАГ (Me — 44; ДИ: 41; 47). Индекс массы тела во всех случаях не отличался от контрольных значений, но его уровень в первом кластере был выше, чем во втором (28,4 и 25,8, соответственно,  $p=0,0035$ ).

Особенностью структуры суточного профиля АД у большинства — 37 (51,4%) лиц первого кластера было относительно равномерное распределение эпизодов повышения САД и ДАД в течение суток. Значительно реже фиксировались разнонаправленные

Таблица 2

Показатели СМАД в отдельных кластерах (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Кластеры				p-value
	Контроль n=65	Кластер 1 n=72	Кластер 2 n=39	Кластер 3 n=31	
ИВ САД день, %	14 [8;19]	78,5 [70;84]	68 [63;77]	23 [11;33]	$p_{12}=0,03, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,033$
ИВ САД ночь, %	5 [2;8]	72,5 [60;79]	53 [39;68]	13 [4;24]	$p_{12}=0,009, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,024$
ИВ ДАД день, %	10 [7;16]	75,5 [67;83]	26 [18;36]	57 [34;67]	$p_{12}, p_{23}<0,0001, p_{13}=0,00024, p_{013}<0,0001, p_{02}=0,0001$
ИВ ДАД ночь, %	16 [9;21]	79 [82;89]	17 [8;26]	72 [58;80]	$p_{12}<0,0001, p_{13}=0,0016, p_{23}<0,0001, p_{013}<0,0001, p_{02}=0,39$
НИП САД день, мм рт.ст./ч	1 [0;1]	10 [8;12]	7 [6;8]	2 [1;3]	$p_{12}=0,0015, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,018$
НИП САД ночь, мм рт.ст./ч	0 [0;0]	7 [6;9]	2 [1;2]	3 [2;6]	$p_{12}=0,008, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,1$
НИП ДАД день, мм рт.ст./ч	0 [0;1]	7 [5;10]	4 [3;6]	0 [0;1]	$p_{12}, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001$
НИП ДАД ночь, мм рт.ст./ч	1 [0;1]	9 [7;12]	1 [0;2]	5 [3;6]	$p_{12}, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{013}<0,0001, p_{02}=0,09$
Вр. САД день, мм рт.ст.	11 [10;12]	12,5 [11;13]	13 [11;14]	12 [11;13]	$p_{12}=0,8, p_{13}=0,4, p_{23}=0,35, p_{01}=0,054, p_{02}=0,07, p_{03}=0,3$
Вр. САД ночь, мм рт.ст.	9 [8;10]	11 [10;12]	12 [10;13]	9 [8;11]	$p_{12}=0,55, p_{13}=0,01, p_{23}=0,004, p_{01}=0,0008, p_{02}=0,0002, p_{03}=0,9$
Вр. ДАД день, мм рт.ст.	9 [9;10]	10 [9;10]	10 [9;11]	10 [8;10]	$p_{12}=0,6, p_{13}=0,5, p_{23}=0,3, p_{01}=0,2, p_{02}=0,09, p_{03}=0,8$
Вр. ДАД ночь, мм рт.ст.	8 [7;8]	9 [8;11]	8 [7;9]	7 [7;10]	$p_{12}=0,16, p_{13}=0,1, p_{23}=0,85, p_{01}=0,005, p_{02}=0,42, p_{03}=0,7$
СНС САД, %	13 [11;15]	13 [11;14]	14 [11;16]	13 [11;14]	$p_{12}=0,25, p_{13}=0,8, p_{23}=0,5, p_{01}=0,3, p_{02}=0,7, p_{03}=0,7$
СНС ДАД, %	17 [15;18]	14 [12;16]	19 [16;23]	11 [8;17]	$p_{12}=0,0002, p_{13}=0,7, p_{23}=0,02, p_{01}=0,007, p_{02}=0,1, p_{03}=0,02$
ВУП САД, мм рт.ст.	44 [40;47]	52 [44;57]	53,5 [45;60]	41 [37;47]	$p_{12}=0,7, p_{13}<0,0001, p_{23}=0,0004, p_{01}=0,0008, p_{02}=0,005, p_{03}=0,14$
ВУП ДАД, мм рт.ст.	35 [33;38]	37 [26;48]	37 [27;46]	33 [24;42]	$p_{12}=0,7, p_{13}=0,03, p_{23}=0,07, p_{01}=0,04, p_{02}=0,16, p_{03}=0,5$
СкУП САД, мм рт.ст./ч	13 [11;15]	16,5 [14;20]	14 [12;22]	14 [10;21]	$p_{12}=0,3, p_{13}=0,14, p_{23}=0,7, p_{01}=0,03, p_{02}=0,5, p_{03}=0,99$
СкУП ДАД, мм рт.ст./ч	11 [10;14]	12 [10;15]	12,5 [10;16]	12 [10;15]	$p_{12}=0,99, p_{13}=0,87, p_{23}=0,79, p_{01}=0,76, p_{02}=0,7, p_{03}=0,96$
Месор САД, мм рт.ст.	118,9 [117,3;120,5]	138,5 [136,6;140,3]	133,75 [132,3;135,2]	121,6 [119,5;123,7]	$p_{12}=0,0001, p_{13}, p_{23}<0,0001, p_{012}<0,0001, p_{03}=0,043$
Месор ДАД, мм рт.ст.	71 [69,7;72,3]	87,3 [85,8;88,8]	76,1 [71,7;80,5]	81,6 [79,9;83,3]	$p_{12}=0,0001, p_{13}<0,0001, p_{23}=0,022, p_{01}, p_{03}<0,0001, p_{02}=0,031$

Примечание:  $P_0$  — достоверность различий по отношению к контролю,  $P_{1,2,3}$  — различия между кластерами.

Сокращения: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ИВ — индекс времени, НИП — нормированный индекс площади, Вр. — вариабельность, СНС — степень ночного снижения, ВУП — величина утреннего подъема, СкУП — скорость утреннего подъема.

по времени суток комбинации систолической и диастолической гипертензии. Так, сочетание повышения САД только в дневное время, а ДАД — в дневное и ночное наблюдалось у 15 (20,8%) лиц первого кластера. Повышение САД в дневное и ночное время на фоне подъема ДАД только в течение ночи фиксировалось у 7 (9,7%) лиц обследованных. Гемодинамический вариант МАГ с повышением САД в ночное время на фоне подъемов ДАД в течение всего периода наблюдения регистрировался у 4 (5,6%) обследованных. Другие варианты соотношений САД и ДАД имели место у 9 (12,5%) обследованных.

Таким образом, даже среди относительно однородной по интегральным гемодинамическим признакам популяции можно было выделить субкластеры, отличающиеся различными комбинациями эпизодов систолической и диастолической гипертензии в течение суток, что подчеркивает индивидуальное своеобразие нейрогуморальной регуляции АД у лиц с впервые диагностированной внеофисной АГ. Медианные значения показателей индекса времени и нормированный индекс площади для САД и ДАД, характеризующие “нагрузку давлением” на органы мише-

ни, были многократно выше аналогичных параметров в контроле ( $p<0,0001$ , табл. 2). Относительно равномерное возрастание этих показателей как днем, так и ночью свидетельствовало о стабильной гипербарической нагрузке в течение всего периода наблюдения. Среди обследованных с СДМАГ вариабельность САД и ДАД в период бодрствования не отличались от контрольных значений, а статистически значимыми различия этих показателей были в ночное время ( $p=0,0008$  и  $p=0,005$ ). При этом превышение верхней границы их нормативных значений в течение суток имело место только у трети обследованных этого кластера. Анализ суточного ритма АД показал, что различные варианты его девиаций имели место у 32% обследованных по САД и у 44% — по ДАД с преобладанием в обоих случаях варианта “non-dipper”. “Искажения” суточного профиля АД подтверждал и показатель косинорного анализа — месор, характеризующий средний уровень аппроксимирующей косинусоиды суточного ритма САД и ДАД, значения которого достоверно превышали уровень контроля ( $p<0,0001$ ). Величина утреннего подъема САД и ДАД у лиц с СДМАГ превышала нормативные

Значения индикаторов ПОМ в отдельных кластерах (Ме, 95% ДИ)

Индикаторы ПОМ	Кластеры				p-value
	Контроль n=65	Кластер 1 n=72	Кластер 2 n=39	Кластер 3 n=31	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	88,8 [85,9;92,7]	93,7 [91,2;96,6]	88,9 [83,3;92,4]	93,1 [84,3;97,1]	$p_{12}=0,02, p_{13}=0,34, p_{23}=0,32, p_{01}=0,04, p_{02}=0,68, p_{03}=0,53$
ИОТ, усл. ед.	0,36 [0,36;0,38]	0,38 [0,36;0,39]	0,37 [0,36;0,38]	0,38 [0,36;0,41]	$p_{12}=0,4, p_{13}=0,57, p_{23}=0,22, p_{01}=0,06, p_{02}=0,43, p_{03}=0,049$
СКФ, мл/мин/ 1,73 м <sup>2</sup>	90,7 [84,8;94,2]	96,9 [87;104]	104,8 [97,5;111,5]	88,6 [79,6;94,3]	$p_{12}=0,014, p_{13}=0,022, p_{23}<0,0001, p_{01}=0,22, p_{02}=0,0002, p_{03}=0,35$
ТИМ, мм	0,8 [0,7;0,8]	0,85 [0,8;0,9]	0,7 [0,6;0,9]	0,96 [0,8;1,1]	$p_{12}=0,024, p_{13}=0,33, p_{23}=0,016, p_{01}=0,0038, p_{02}=0,55, p_{03}=0,0066$

Примечание: P<sub>0</sub> — достоверность различий по отношению к контролю, P<sub>1,2,3</sub> — различия между кластерами.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс относительной толщины, ПОМ — поражение органов мишеней, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

значения в 37% и 67% случаев, соответственно, и была достоверно выше контрольных ( $p=0,0008$  и  $p=0,04$ ). Скорость утреннего подъема ДАД достоверно от контроля не отличалась, а уровень этого показателя для САД превышал его ( $p=0,03$ ).

У обследованных второго кластера уровень САД как днем, так и ночью был выше, чем в контроле и достоверно ниже, чем у лиц с СДМАГ. Его подъемы в течение суток регистрировались у 18 (46%) человек этой группы, изолированное повышение в период бодрствования у 16 (41%), а в период сна — у 5 (13%), что также свидетельствовало о вариативности суточного профиля АД у лиц со схожим гемодинамическим статусом. В этой группе индексы “нагрузки давлением” САД значительно превышали нормативные и контрольные показатели в течение всего периода наблюдения, но были достоверно ниже, чем при СДМАГ. Следует отметить повышение у этих лиц в период бодрствования индекса времени ДАД по отношению к его уровню у нормотоников, что демонстрирует тенденцию к увеличению диастолической нагрузки и возрастание риска трансформации ИСМАГ в систоло-диастолическую АГ. Дневная вариабельность САД не отличалась от уровня контроля, а ночной показатель был достоверно выше его ( $p=0,0002$ ). Недостаточное снижение САД в период сна было зафиксировано у 9 (23%) обследованных, а избыточное — у 5 (12,8%). На дисфункцию механизмов, регулирующих суточный ритм АД, указывал и месор САД, значение которого было достоверно выше, чем в контроле ( $p<0,0001$ ). Время утреннего подъема САД при ИСМАГ также существенно возрас- тала по сравнению с нормотониками ( $p=0,005$ ), а его скорость была идентичной им.

Среди обследованных третьего кластера медиан- ные значения ДАД в течение всего периода наблюде- ния были достоверно выше, чем в контроле и у лиц с ИСМАГ, но ниже, чем при СДМАГ. Повышение ДАД в дневное и ночное время фиксировалось у 11 (35,5%) человек, изолированное повышение днем — у 6 (19,3%) и ночью — у 14 (45,2%). Таким образом, в структуре суточного профиля АД у обследованных

этого кластера превалировала ночная диастолическая МАГ, что отличало их от лиц с ИСМАГ, где подъемы САД регистрировались значительно чаще в период бодрствования. В то же время гипербарическая нагрузка за счет ДАД при ИДМАГ была менее замет- ной, чем при СДМАГ ( $p<0,0001$ ). Кроме того, у обсле- дованных этой группы регистрировались минималь- ные значения степени ночного снижения ДАД на фоне равнозначных по отношению к контролю показателей величины и скорости его утреннего подъема. Недостаточный перепад день-ночь ДАД имел место у 17 (54%) обследованных, а его нормаль- ный уровень — у 14 (45%). Месор ДАД на 15% превы- шал уровень контроля, что также свидетельствовало о нарушении ритмической активности систем регу- ляции АД.

Оценка индикаторов ремоделирования миокарда показала, что медианы ИММЛЖ превышали уровень контроля у лиц с СДМАГ и ИДМАГ, а достоверное увеличение ИОТ имело место только при ИДМАГ (табл. 3). Анализ соотношений показателей ИММЛЖ и ИОТ позволил установить нормальный “геометри- ческий портрет” у 118 (83%) обследованных с МАГ, а у 24 (17%) выявить отдельные варианты его измене- ний. Так, концентрическое ремоделирование имело место у 9 (12,5%) пациентов с СДМАГ и у 5 (16%) — с ИДМАГ. Концентрическая ГЛЖ была зафиксиро- вана только у 1 (1,4%) человека с СДМАГ, эксцентри- ческая ГЛЖ — у 6 (8%) обследованных этого кластера и у 3 (8%) с ИСМАГ. Таким образом, чаще всего раз- личные формы ремоделирования сердца встречались среди пациентов с СДМАГ, общее количество кото- рых в этом кластере составило 22%. Эхокардиографи- ческие признаки диастолической дисфункции ЛЖ были зафиксированы только у 4 человек, 2 из кото- рых относились к 1-му кластеру и 2 — к 3-му.

Анализ показателей ТИМ в области бифуркации общей сонной артерии показал, что от контроля она достоверно отличается только у лиц с ИДМАГ и СДМАГ, а её минимальный уровень фиксируется при ИСМАГ. При этом общее количество обследо- ванных с ТИМ >0,9 мм было зарегистрировано среди

41 (29%) обследованных с МАГ и только у 3 (4,8%) человек контрольной группы. Наибольшее число обследованных с увеличением ТИМ регистрировалось при ИДМАГ (40%) и при СДМАГ (30%), а минимальное (9%) — при ИСМАГ.

Медианные значения СКФ, рассчитанные по эндогенному креатинину, достоверно превышали уровень контроля только среди лиц с ИСМАГ ( $p=0,0002$ ). В этом кластере признаки гломерулярной гиперфилтарции (СКФ  $>130$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) зафиксированы у 8 (20,5%) обследованных, а гипофилтарции (60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>  $>$  СКФ  $<80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) — у 2 (5%). При СДМАГ гломерулярная гипофилтарция регистрировалась у 17 (23,6%) обследованных, а гиперфилтарция — у 3 (4,2%). У обследованных с ИДМАГ случаев гиперфилтарции зафиксировано не было, а снижение филтративной функции почек имело место у 9 (29%). Как следует из полученных данных, доклинические признаки почечной дисфункции

имели место у 39 (27,5%) пациентов с МАГ, причем гиперфилтарция превалировала при ИСМАГ, а гипофилтарция — при ИДМАГ и СДМАГ.

Таким образом, использование в клинической практике современных технологий машинного обучения для кластеризации результатов СМАД позволило выделить фенотипы МАГ, различающиеся не только набором характерных изменений суточного профиля АД, но и отличительными признаками поражения органов мишеней. Комбинации указанных факторов формируют индивидуальные клинико-функциональные “портреты” МАГ, что способствует повышению эффективности риск-стратификации пациентов и оптимизации программ персонализированной терапии.

**Отношения и деятельность:** исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131 и 19-29-01077.

### Литература/References

- Balanova YA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia — is there relation to treatment? (By data from populational study ESSE-RF). *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(9):7-13. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России — есть ли связь со статусом лечения (по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2016;(9):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-7-13.
- Booth JN3rd, Muntner P, Diaz KM, et al. Evaluation of criteria to detect masked hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(11):1086-94. doi:10.1111/jch.12830.
- Asayama K, Thijs L, Li Y, et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension*. 2014;64(5):935-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614.
- Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.
- Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res*. 2007;30(6):479-88.
- Anstey DE, Muntner P, Bello NA, et al. Diagnosing masked hypertension using ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, or both? *Hypertension*. 2018;72(5):1200-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11319.
- Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension*. 2014;64(5):1067-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03140.5
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
- Wehrens R, Buydens L. Self- and Super-organizing Maps in R: The kohonen Package. *Journal of Statistical Software*. 2007;21(5). doi:10.18637/jss.v021.i05.