

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СИЛКИНА

Светлана Борисовна

**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ**

3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Антропова Оксана Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Барнаул – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Высокое нормальное артериальное давление: эпидемиология, связь с факторами риска.....	14
1.2 Прогностическое значение высокого нормального артериального давления: поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния	30
1.3 Гемодинамические фенотипы артериальной гипертензии у молодых	34
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов	41
2.2 Методы исследования	48
2.2.1 Общеклиническое исследование и антропометрические измерения.....	48
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	53
2.2.3 Инструментальные методы оценки поражения органов-мишеней	56
2.2.4 Суточное мониторирование артериального давления	59
2.2.5 Статистические методы и программный инструментарий	62
Глава 3 КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	65
Глава 4 ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	82

Глава 5 СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И НЕЛЕЧЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	90
5.1 Состояние почек у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией	90
5.2 Ремоделирование сердца у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией	95
5.3 Состояние сосудов у молодых пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией	98
5.4 Поражения органов-мишеней у пациентов молодого возраста с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. Сочетанное повреждение органов-мишеней.	100
5.5 Уровень гормонов участвующих в регуляции артериального давления у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и нелеченой артериальной гипертензией	103
Глава 6 ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Высокое нормальное артериальное давление (ВНАД) может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза, поскольку увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС), смертности от инсульта [142]. Научно-практический интерес к этой проблеме обусловлен ее распространенностью, недостаточной изученностью клинических и гемодинамических особенностей, и как следствие, отсутствием определенной лечебно-профилактической тактики. Эпидемиологические данные показывают, что частота ВНАД колеблется от 37,5% до 77,1% у взрослых до 44 лет, особенно у лиц с высоким уровнем мочевой кислоты, ожирением и нарушением углеводного обмена [39]. Объединенные в метаанализ данные 17 исследований, включившие 4,5 миллионов молодых пациентов показали непрерывную и дифференцированную связь между категориями повышенного систолического/диастолического артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых событий, ишемической болезни сердца, инсульта и всех причин смерти [39]. Важно отметить, что разница абсолютного сердечно-сосудистого риска при ВНАД была выше по сравнению с оптимальным артериальным давлением (АД). В современных рекомендациях Американской ассоциации кардиологов впервые значения АД 130/80-139/89 мм рт. ст. определены как артериальная гипертензия (АГ) 1 стадии, требующая активного ведения и начала медикаментозной терапии при кардиоваскулярном риске более 10%. Однако, в Европейских и Российских рекомендациях пациенты с уровнем АД 130/80-139/89 мм рт. ст. оцениваются как лица с промежуточной стадией между нормой и АГ, с недостаточно изученным прогнозом и отсутствием рекомендаций по лечебной тактике.

Повышенное АД является общепризнанным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых событий, однако большинство рандомизированных исследований с изучением исходов включало лиц старше 55 лет и группу высокого риска, тогда как связь между АД и рисками сердечно-сосудистых событий среди молодых людей изучена недостаточно [26]. У лиц молодого возраста, имеются возрастные отличия в строении сосудистой стенки (центральные артерии снабжены большим количеством эластических волокон), что определяет особенности гемодинамического профиля: выраженный феномен амплификации приводит к более высоким показателям систолического АД на плечевой артерии. В связи с этим, у лиц молодого возраста обоснован интерес к оценке центрального аортального давления (ЦАД). Ряд исследований подчеркнули прогностическую значимость показателей ЦАД у пациентов с АГ, продемонстрировав прямую зависимость между повышением пульсового давления (ПАД) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), нарушением перфузии миокарда, ремоделированием экстракраниальных и интракраниальных артерий. Кроме того, рост ПАД на аорте ассоциирован с нарушениями коронарного и мозгового кровотока [37, 151, 179].

Выявление ВНАД, установление факторов способствующих трансформации ВНАД в АГ у лиц молодого возраста предоставляет возможность управления сердечно-сосудистыми рисками, является перспективной и потенциально высокоэффективной задачей с возможностью снижения сердечно-сосудистой летальности в будущем.

Степень разработанности темы исследования

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований ВНАД имеет высокую частоту именно в молодом возрасте, преимущественно у мужчин [4, 34, 119]. Результаты проведенных исследований демонстрируют ассоциацию ВНАД с кардиометаболическими факторами риска, однако роль поведенческих, психосоциальных факторов требует дальнейшего изучения, особенно у лиц

молодого возраста. Известно, что у пациентов с ВНАД имеется риск развития АГ [91], но на сегодняшний день предикторы перехода в АГ точно не определены.

Результаты Фрамингемского исследования позволяют предположить, что у лиц с ВНАД относительный риск ССЗ в два раза превышает аналогичный показатель у лиц с нормальным АД. Несмотря на это, оценка абсолютного сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста не представляется возможной из-за возрастных ограничений использования шкалы SCORE. Имеющиеся сложности с оценкой абсолютного сердечно-сосудистого риска и недостаточно изученный прогноз приводят к отсутствию единого подхода в лечении пациентов с ВНАД, что повышает интерес к изучению предикторов трансформации ВНАД в АГ среди лиц молодого возраста.

Вклад ВНАД в формирование поражения органов-мишеней нельзя считать определенным, хотя рядом исследователей выявлены структурно-функциональные нарушения левых отделов сердца [85, 90], большая вероятность микроальбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ВНАД, в сравнении с нормотониками. С появлением высокочувствительных тестов возрастает интерес к изучению поражения почек на доклинической стадии, в том числе при гиперфильтрации. Продemonстрировано наличие клинически значимого атеросклероза и сосудистой жесткости у лиц с ВНАД, однако эти данные получены на особых популяциях пациентов и нуждаются в дальнейшем уточнении для оценки независимой роли.

Имеется ограниченное количество исследований, посвященных изучению гемодинамического профиля у лиц молодого возраста. Изучены особенности гистологического строения сосудистой стенки в возрасте младше 45 лет, определяющие более высокие показатели систолического АД на периферии, по сравнению с центральным АД (ЦАД). Однако сохраняется актуальность изучения «ложной» АГ и изолированной систолической АГ, определения референсных значений ЦАД. Благодаря внедрению неинвазивных методик по амбулаторной оценке показателей центральной гемодинамики могут быть расширены

представления о фенотипах повышенного АД, что позволит реализовать дифференцированный подход при назначении медикаментозной терапии.

Цель исследования

Установить клинико-гемодинамические предикторы формирования АГ у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением.

Задачи исследования

1. Определить характер и частоту факторов риска у пациентов молодого возраста с ВНАД и нелеченной артериальной гипертензией.
2. Изучить параметры клинического АД, суточного мониторинга периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста с АГ и ВНАД.
3. Оценить состояние органов-мишеней у лиц молодого возраста с ВНАД и АГ.
4. Установить роль факторов риска и гемодинамических показателей в развитие АГ у лиц молодого возраста.
5. Определить предикторы поражения органов-мишеней у лиц молодого возраста с ВНАД.

Научная новизна исследования

Получены новые данные о частоте факторов риска у лиц молодого возраста с ВНАД и АГ. Выявлено преобладание гиперхолестеринемии, бессимптомной гиперурикемии, курения, чрезмерного употребления поваренной соли, субклинической депрессии, избыточной массы тела и ожирения у пациентов АГ по сравнению с ВНАД. Показана сопоставимая частота высокого порога вкусовой чувствительности к соли (ПВЧПС) у лиц с ВНАД и АГ.

Расширены представления о показателях суточного мониторинга периферического и центрального артериального давления при ВНАД и АГ. Показана роль комплексной оценки периферического, амбулаторного периферического и центрального АД для выявления гемодинамических фенотипов: скрытая АГ, изолированная систолическая АГ, «ложная» АГ (изолированное повышение периферического АД). Впервые выявлены различия в определении суточного типа АД у пациентов с ВНАД при оценке по периферическому и центральному показателю. Получены новые данные о более значимой роли центрального АД, в отличие от амбулаторного АД на плечевой артерии и офисного АД, как предиктора формирования АГ у молодых пациентов. Впервые определены пороговые значения ЦАД, соответствующие АГ и способствующие формированию ГЛЖ.

Показано большее диагностическое значение оценки СКФ по цистатину С у молодых с впервые выявленной АГ по сравнению с ВНАД. Выявлена большая частота признаков поражения органов-мишеней (СКФ Цист<60 мл/мин, концентрическая ГЛЖ и ремоделирование, СРПВ>10 м/с) у лиц с АГ по сравнению с ВНАД, при сопоставимой частоте, эксцентрической ГЛЖ. Получены новые данные по сопоставимой частоте ПОМ у лиц с ИСАГ и СДАГ.

Впервые определен комплекс наиболее значимых клинико-гемодинамических факторов в развитии АГ у лиц молодого возраста с ВНАД: среднесуточное САД на аорте, курение, общий холестерин, ранний семейный кардиоваскулярный анамнез. Выявлены предикторы развития ГЛЖ и дилатации левого предсердия: ожирение, возраст, наличие гиперурикемии (для дилатации левого предсердия).

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования определяется изучением роли факторов риска, комплексной оценкой гемодинамических показателей в развитии АГ у молодых пациентов с ВНАД. По результатам исследования установлены

факторы, связанные с развитием сердечно-сосудитого ремоделирования у пациентов с ВНАД. Уточнена роль офисного, амбулаторного АД на плечевой артерии и на аорте в развитии АГ и поражения органов-мишеней при ВНАД. Определена частота гемодинамических фенотипов (гипертонии белого халата, маскированной АГ) у лиц молодого возраста. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой частоте поражения органов-мишеней (ПОМ) у пациентов с ИСАГ и СДАГ. Установлены частота и характер поражения сердца, почек и сосудов у молодых лиц с ВНАД по сравнению с АГ.

Выявлен сопоставимый уровень альдостерона в группах ВНАД и АГ, при этом средние значения ангиотензина II были выше в группе АГ. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между гормонами регуляции АД и метаболическими факторами: уровнем ангиотензина II и гипергликемией, уровнем альдостерона крови и повышением общего холестерина.

Практическая значимость работы

Практическая значимость исследования заключается в усовершенствовании подходов к оценке риска АГ при ВНАД. Получены данные о большей значимости амбулаторного ЦАД для развития АГ при ВНАД. В диссертационной работе показано наличие эксцентрической гипертрофии левого желудочка, снижения СКФ по цистатину С, артериальной жесткости у части пациентов с ВНАД. Определены факторы риска и показатели гемодинамики, ассоциированные с развитием ремоделирования сердца при ВНАД. Обосновано использование цистатина С для расчета СКФ у молодых пациентов с ВНАД и АГ. На основании результатов исследования разработан алгоритм ведения лиц младше 45 лет с ВНАД.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проведена в период 2014-2021 гг. на кафедре факультетской терапии, профессиональных болезней Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения РФ. Проект исследования соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ». Все лица участвовавшие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Объектом исследования явились пациенты в возрасте 18-45 лет имеющие ВНАД или нелеченную АГ. В работе были использованы общеклинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, статистический анализ полученных данных. В рамках одномоментного исследования проведена сплошная выборка пациентов. Выводы сделаны в соответствии с результатами статистического анализа, в том числе ROC-анализа с расчетом отношения шансов, корреляционного и логистического регрессионного анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. При ВНАД у лиц молодого возраста имеется высокая частота факторов риска, обнаруживаются признаки поражения органов-мишеней (снижение СКФ менее 60 мл/мин при расчете по Цистатину С, ГЛЖ, повышение СРПВ более 10 м/с), но с более благоприятным профилем по сравнению с группой АГ.
2. Комплексная оценка АД с помощью офисного измерения, суточного мониторинга на плечевой артерии и аорте позволяет установить гемодинамические фенотипы и различия в суточном профиле периферического и центрального АД. Определены пороговые значения центрального САД: соответствующие АГ среднесуточное >112 мм рт. ст., среднесуточное >116 мм рт. ст., средненочное >103 мм рт. ст.; для развития ГЛЖ среднесуточное >131 мм рт. ст., среднесуточное >119 мм рт. ст., средненочное >96 мм рт. ст.

3. Совокупностью факторов, определяющих риск развития АГ при ВНАД, являются: систолическое артериальное давление на аорте в дневные часы, факт курения, общий холестерин и ранний семейный кардиоваскулярный анамнез.
4. Наиболее значимыми факторами, связанными с ремоделированием сердца, по данным многофакторного анализа являются ожирение, гиперурикемия и возраст пациента.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных данных и обоснованность результатов обусловлена достаточным размером изучаемой выборки, использованием современных методов статистической обработки данных с применением современного программного обеспечения RStudio (версия 1.2.5001 – © 2009-2019 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версии 3.6.1, URL <https://www.R-project.org/>). Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными (Акт проверки от 28.02.2022 г.).

Апробация результатов исследования

Основные материалы и результаты диссертации были представлены и обсуждены на XXI Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Барнаул, 2015); XVII городской научно-практической конференции молодых ученых Молодежь – Барнаулу (Барнаул, 2015); конференции молодых ученых в рамках «Неделя науки АГМУ» (Барнаул, 2017); XX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2018); 55-й Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Барнаул, 2019); XIV Национальном Конгрессе терапевтов в рамках конкурса молодых ученых (Москва, 2019).

Публикации

Основные материалы исследования опубликованы в 9 печатных работах, из них 3 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Полученные результаты и практические рекомендации используются в работе КГБУЗ «Диагностического Центра Алтайского края», ЧУЗ КБ «РЖД Медицина г. Барнаула»

Личный вклад автора

Разработка концепции обследования пациентов, объективный осмотр, проведение анкетирования и обработка анкет, консультирование пациентов, сбор материала, его систематизация, статистическая обработка (дескриптивные методы) и анализ, написание статей, тезисов, докладов и диссертации выполнены автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит

11 рисунков и 45 таблиц. Список литературы включает в себя 182 источника (30 русских и 152 иностранных).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Высокое нормальное артериальное давление: эпидемиология, связь с факторами риска

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространённое заболевание и, по результатам Фремингемского исследования способствует прогрессированию системного атеросклероза, увеличивает риск возникновения ИБС, являясь самостоятельным кардиоваскулярным фактором риска [130, 146]. Частота выявления АГ в популяции отличается в разных возрастных группах. По данным многоцентрового наблюдательного исследования Эссе-РФ 2012-2013 гг. [16], у нас в стране распространённость АГ составляет около 44%, а у лиц молодого возраста 25-34 лет – 18,8%, среди лиц 35-44 лет возрастает до 34,1%. «Омоложение» сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ рассматривается как предиктор высокой сердечно-сосудистой смертности в будущем и представляет собой важную социально-экономическую проблему.

Доказанная роль артериального давления (АД) в развитии сердечно-сосудистых и почечных событий инициирует поиск «границы» между нормальным и повышенным АД у пациентов без АГ. Так, высокий научный интерес представляет проблема предгипертонии (ПГ) в частности, ВНАД у лиц молодого возраста. Стоит отметить, ПГ следует считать уровень АД 120/80-139/89 мм рт. ст., ВНАД соответствует уровень АД 130/85-139/89 мм рт. ст. В связи с этим, в литературном обзоре приводятся данные зарубежных и отечественных исследований с использованием терминов предгипертонии и ВНАД в зависимости от применяемых авторами диагностических подходов.

Результаты исследования Framingham Heart Study позволяют предположить, что у лиц с ПГ относительный риск ССЗ в два раза превышает аналогичный

показатель у лиц с нормальным АД [36]. Возможность управления сердечно-сосудистыми рисками у данной категории пациентов представляет собой перспективную и потенциально высокоэффективную задачу с возможностью снижения сердечно-сосудистой летальности в будущем.

В разных странах распространенность ПГ варьирует в пределах 25-50% [81]. На эпидемиологическую вариабельность ПГ между странами оказывает влияние климато-географические, социо-экономические факторы, расовая принадлежность и различия в методологических подходах при проведении исследований. Высокая распространенность ПГ отмечается в Индии (Южные регионы), Китае (Центральный Китай), Иране, Израиле (среди военно-служащих в возрасте от 20-50 лет). В других странах распространенность ПГ имеет более низкие показатели (таблица 1). В США распространенность ПГ составляет около 25%, в некоторых странах Евросоюза (Хорватия) до 16%.

В России, по результатам ЭССЕ РФ-1, при обследовании 22 887 человек из 12 регионов России, распространенность ВНАД в среднем составила около 32% среди молодых, из них 15,81% лица в возрасте 25-34 лет и 17,64% в возрасте 35-44 лет. [27]. Истинная распространенность ПГ в настоящее время в нашей стране может быть выше, поскольку имеются трудности статистического учета данного состояния (ВНАД не является самостоятельной нозологической единицей и не имеет своего кода в соответствии с МКБ-10). Кроме того, в период с 2013 по 2017 гг. в России зарегистрирован рост заболеваемости болезнями, характеризующимися повышенным артериальным давлением [9], допустимо предположить, что аналогичная тенденция роста могла наблюдаться и в отношении предгипертензионных состояний.

Таблица 1 – Распространенность предгипертонии в разных странах

Автор	Дизайн исследования, страна	Метод измерения	Распространенность ПГ	Возраст, г.
Ефремова Ю.Е., Ощекова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. [27]	Многоцентровое исследование ЭССЕ-РФ, РФ n=21 887	Автоматический электронный тонометр OMRON M3 Expert (Япония)	32%	Старше 18 лет
Li J., Zhang L., Chen L. et al. [173]	The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), ретроспективное поперечное исследование, США n=30 958	Медицинский механический тонометр	27,4%, из них 34,1% – мужчины 22,6% – женщины	Старше 20 лет
Yano Y., Stamler J., Garside D.B. et al. [103]	Когортное ретроспективное исследование в рамках Chicago Heart Association Detection Project in Industry, США n=27 081	Медицинский механический тонометр	24,3% – мужчины 21,6% – женщины	18-49 лет
Sonkodi B., Sonkodi S., Steiner S. et al. [92]	Когортное проспективное, Венгрия n=2 012	Автоматический тонометр BpTRU Medical Devices (США)	39,8%	34,8 (±9,9) лет

Продолжение таблицы 1

Автор	Дизайн исследования, страна	Метод измерения	Распространенность ПГ	Возраст, г.
Wang Y., Klarić L., Yu X. et al. [165]	Многоцентровое популяционное исследование, Хорватия, n=1625 Шотландия, n=1885	Медицинский механический тонометр	25,6% 30,6%	Старше 18 лет
Hu L., Huang X., You C., et al. [143]	Одномоментное ретроспективное исследование, Китай, n=15 364	Автоматический тонометр Omron HBP- 1300 (Япония)	32,8%	25-34 лет
Zhang R., Deng R., Shen P., Fan M. [135]	Одномоментное ретроспективное исследование, Китай (Центральный Китай – Чунцзин) n=11 773	Автоматический тонометр (HEM-7200, OMRON)	55,1%	
Rodríguez-Ramírez M., Simental- Mendía L.E., González-Ortiz M. et al. [145]	Проспективное, когортное исследование, Мексика n=4 272	Медицинский механический тонометр, (Microlife AG, Heerbrugg Switzerland)	37,5 % в целом, 46,7% среди мужчин 33,2% среди женщин	

Продолжение таблицы 1

Автор	Дизайн исследования, страна	Метод измерения	Распространенность ПГ	Возраст, г.
Bezerra V.M., Andrade A.C.S., Medeiros D.S., Caiaffa W.T. [131]	Проспективное когортное исследование, Бразилия (Юго- Западный регион) n=2 935	Автоматический тонометр HEM-742 (OMRON Corp., São Paulo, Brasil)	45%	18-29 лет
Parthaje P.M., Unnikrishnan B., Thankappan K.R., Thapar R. [139]	Ретроспективное когортное, Индия (Южный регион, город Мангалор) n=624	Медицинский механический тонометр	61,3%	30-39 лет
Rai R.K., Kumar C., Kumar Singh P., Singh L. [98]	Проспективное когортное исследование, Индия n=8 977	Автоматический тонометр OMRON, Model HEM-7111	45,3% среди мужчин, 32,7% среди женщин	Старше 18 лет
Tabrizi J.S., Sadeghi-Bazargani H., Farahbakhsh M. [138]	Долгосрочное проспективное исследование, Иран n=2 818	Медицинский механический тономет Richter, (Germany)	47,3% 56,8% – мужчин 40,4 %– женщин	Старше 18 лет

Аналогично, как и АГ, ВНАД имеет тесную взаимосвязь с возрастом и гендерной принадлежностью. Многочисленные данные отечественных и зарубежных публикаций демонстрируют, что повышение АД в пределах 130-139/85-89 мм рт. ст., чаще отмечается в молодом возрасте, преимущественно у мужчин [4, 34, 119].

У пациентов с ВНАД чаще, чем у пациентов с нормальным АД, диагностируют избыточный вес или ожирение (при расчете по ИМТ, по ОТ) [27, 83]. В Индии, где распространенность ПГ достигает 45% у молодых, при обследовании 1 152 лиц в возрасте 20-30 лет, установлено, избыточный вес в 2,2 раза, а ожирение в 5,6 раз чаще выявляется у лиц с ПГ, в отличие от лиц этого возраста с оптимальным АД [132]. Несмотря на то, что в России с 2003 по 2013 г. у мужчин распространенность ожирения возросла [4], среди пациентов с ПГ ожирение чаще встречается у женщин (ПГ – 30,4%; нормотоники – 23,1%; $p < 0,0001$), чем у мужчин (ПГ – 21,5%, нормотоники – 15,4%; $p < 0,0001$) [17]. В Китае, при исследовании 11 175 пациентов с ПГ, также показано, что у женщин с ВНАД в возрасте 18-40 лет, ожирение встречается чаще, а показатель ожирения (Индекс висцерального ожирения, VFI) имеет более сильную связь с повышением АД, чем у мужчин в этой же возрастной группе [55]. При сопоставлении показателей ожирения между лицами с ПГ и уже имеющейся АГ, приводятся данные, о статистически более сильной взаимосвязи ожирения (чаще АО) у лиц с АГ [119, 140].

Наряду с ожирением, ПГ имеет тесную взаимосвязь с другими метаболическими факторами (гипергликемия натощак, гиперхолестеринемия, повышение ХС-ЛПНП, гипертриглицеридемия). Ряд зарубежных исследований приводят данные, что у лиц с ПГ определяется статистически значимое увеличение частоты этих факторов риска по сравнению с нормотониками [84, 137, 140, 142, 155].

В России, по данным ЭССЕ-РФ, уровень глюкозы у пациентов с ПГ был статистически значимо выше по сравнению с пациентами имеющих нормальное АД и значимо ниже по сравнению с пациентами имеющих АГ ($p < 0,0001$).

Гипергликемия натощак была отмечена у 22% пациентов с ПГ [27]. Несмотря на то, что у женщин с ПГ ожирение встречается чаще, чем у мужчин, по данным клинических исследований, частота гипергликемии натощак, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и повышение ХС ЛПНП не имеет статистически значимых различий в зависимости от пола [27].

В отношении снижения ХС ЛПВП у лиц с ПГ не получено данных об имеющейся статистически значимой взаимосвязи как у нас в стране, так и зарубежом. Приводятся данные, что снижение ХС ЛПВП чаще определяется у лиц с имеющейся АГ, и в меньшей степени связано с ВНАД.

В исследовании, проведенном в Китае, акцентировано внимание на интегральный показатель триглицерид-глюкозный индекс, который независимо от других показателей, продемонстрировал взаимосвязь с ПГ (OR – 2,06 (95% CI:1,53-2,77)). Триглицерид-глюкозный индекс – оказался более специфичным маркером для лиц с ПГ, имел более тесную корреляционную взаимосвязь с ПГ, чем уровень глюкозы и триглицеридов соответственно (в сравнении с гипергликемией – $Z=2,15$, $p=0,032$, в сравнении с повышением триглицеридов $Z=6,10$, $p<0,001$) [99].

Вклад гиперурикемии в развитие и прогрессирование ССЗ широко обсуждался в течение длительного времени. Существует научное мнение, что моченая кислота стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, синтез ангиотензина II и инициирует реакции окислительного стресса [177]. В настоящее время накоплено достаточно данных, гиперурикемия способствует АГ, увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, поэтому в последней редакции клинических рекомендаций по лечению больных с АГ (ESC, 2018) повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови отнесено к основным кардиоваскулярным факторам риска. Современные данные исследований показывают, что у лиц с ПГ повышение уровня мочевой кислоты отмечается чаще, чем у лиц с оптимальным АД [160, 172]. В Китае, при сравнительном исследовании с участием 4 711 лиц старше 35 лет, было установлено, что гиперурикемия чаще отмечалась у лиц мужского пола имеющих

ВНАД. Аналогичные результаты были получены в продольном бразильском исследовании ELSA-Brazil, при обследовании лиц 35 -74 лет, установлено что ПГ и повышение уровня мочевой кислоты имеют тесную статистическую взаимосвязь у мужчин [159]. По данным M. Kuwabara, I. Hisatome et al., ВНАД тесно связано с гиперурикемией [176]. В рамках пятилетнего Japanese Cohort Study показано, повышение мочевой кислоты более 7.0 mg/dL у мужчин и более 6.0 mg/dL у женщин чаще отмечалось при ВНАД, чем у лиц с нормальным АД [176]. При наблюдении за 6887 японцев с нормотензией (в возрасте от 30 до 85 лет), установлено, что субъекты с гиперурикемией (n=783) имели значительно более высокую частоту гипертонии спустя 5 лет, чем пациенты без гиперурикемии (n=6,104) (5,6% против 2,6%, $p<0,001$). После стратификации по полу, у нормотоников с повышением уровня мочевой кислоты повышенный риск возникновения АГ в равной степени был как у женщин (6,9% против 2,2%, $p<0,001$), так и у мужчин (5,2% против 3,3%, $p=0,036$), несмотря на то, что гиперурикемия изначально чаще выявлялась у мужчин (28,6% против 8,7 у женщин, $p<0,001$). В рамках этого же наблюдения установлен пороговый уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, при котором у лиц с нормальным АД впоследствии возникала АГ. Так для мужчин этот уровень соответствует 8,0 мг/ дл, для женщин – 5,0 мг/дл. В этом же исследовании показано, что у лиц с ПГ при повышении уровня мочевой кислоты, АГ развивалось чаще, чем у лиц с ПГ и нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке. В исследовании с включением 11,642 пациентов в возрасте 18-60 лет, не имеющих клиники метаболического синдрома, не получающих медикаментозную терапию для коррекции АД и/или метаболических отклонений, установлено, что гиперурикемия является независимым фактором АГ [38]. Полученные данные подтверждают, что гиперурикемия ассоциирована с повышением АД и является независимым кардиоваскулярным фактором риска. Однако, целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, при достижении которого снижался бы риск возникновения ССЗ, остается обсуждаемым вопросом и требует дальнейшего изучения.

Существуют исследования, демонстрирующие взаимосвязь уровня мочевой кислоты с регуляцией обмена натрия. Уровень мочевой кислоты способен влиять на сольчувствительность АД (реакция артериального давления в ответ на употребление поваренной соли, или внутривенного введения раствора натрия хлорида). Индекс чувствительности к натрию, как основного параметра сольчувствительной гипертонии, определил сильную положительную связь с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови ($r=0,721$, $p<0,01$) [162]. В исследовании Y. Wang продемонстрирована интересная взаимосвязь: при низкосолевой диете у пациентов отмечается повышение уровня мочевой кислоты, снижение экскреции натрия и мочевой кислоты. При высокосолевой диете, плазменный уровень мочевой кислоты снижался, а ее экскреция с мочой увеличивалась, вместе с экскрецией натрия. В этом же исследовании показано, что у сольчувствительных субъектов при низкосолевой диете повышение плазменного уровня мочевой кислоты отмечалось в большей степени, чем у лиц с сольрезистентностью [74].

Взгляды на патофизиологические механизмы вышеуказанных наблюдений противоречивы и недостаточно изучены. В Америке, проведено плацебо контролируемое исследование, в котором изучалась активность РААС у пациентов с гиперурикемией на фоне терапии ингибиторами урокиназы (аллопуринол, пробенецид). Согласно результатам, статистически значимых различий по изменению активности почечной РААС и системной РААС между группой плацебо и группами, получавших медикаментозную терапию получено не было [76]. Однако, по мнению R.H. Wang et al., повышенный уровень мочевой кислоты способствует местной активации РААС, инициирует повреждение почек, артериолопатию и дисфункцию эндотелия, что сопровождается изменениями в регуляции гомеостаза натрия, что в свою очередь приводит к повышению сольчувствительности [168].

Еще в 90-е годы установлено, чувствительные к соли индивидуумы составляют около 50% пациентов с АГ и чаще встречаются среди нормотензивных пациентов имеющих отягощенный сердечно-сосудистый

анамнез [161, 180]. Высокая чувствительность к соли была связана с повышенным риском развития гипертрофии левого желудочка, протеинурией и отсутствие должного снижения АД в ночное время (суточный профиль АД «non-dipper») [40, 113, 120, 163]. Отмечено, что при сольчувствительном варианте повышения АД у пациентов чаще отмечается поражение органов-мишеней, более высокая заболеваемость и смертность от ССЗ как при АГ, так и у нормотоников [157].

Независимо от уровня мочевой кислоты повышенное потребление поваренной соли является фактором, ассоциированным с повышением АД, в том числе у лиц с ПГ [126]. Субъективным, однако, часто применяемым в клинических исследованиях методом по оценке потребления поваренной соли, является опрос респондентов о наличии привычки к досаливанию пищи. Положительный ответ считается эквивалентом избыточного потребления поваренной соли. В исследованиях, проведенных в Китае, Индии, Тегеране, подчеркивается, что избыточное потребление соли тесно ассоциировано с ПГ. В Китае, в рамках эпидемиологического исследования с включением 17,584 18-79 лет, по результатам регрессионного статистического анализа определена взаимосвязь избыточного потребления соли с ПГ [140]. В Индии в исследовании 1 152 лиц молодого возраста 20-30 лет, отобранных методом случайной выборки, также установлена статистическая взаимосвязь чрезмерного употребления соли с ПГ (досаливание пищи (ОШ: 2,46, 95% ДИ: 1,52-3,99), частое употребление соленых продуктов (ОШ: 6,99, 95% ДИ: 3,63-13,48) [132]. В России, по данным ЭССЕ-РФ, распространенность избыточного потребления поваренной соли составляет 49,9% [4]. Вопрос о распространенности данного фактора среди лиц молодого возраста с ВНАД изучен недостаточно. Согласно Cochrane Database, анализ 135 исследований показал, у людей с нормальным артериальным давлением и привычным потреблением поваренной соли 11,7 г/сутки и более (201 ммоль/сутки), ограничение соли до 3 г/сутки снижает АД менее чем на 1% от исходного, при этом отмечается увеличение содержания ренина, альдостерона норадреналина в плазме. Кроме того, снижение натрия приводило к значительному увеличению ХС ЛПНП и триглицеридов в плазме, выраженных в

процентах, численно превышающих снижение АД. Из-за относительно небольшого гипотензивного эффекта и повышения уровня гормонов и липидов, меры по ограничению соли в пище до 3 г/сутки, т.е. ниже рекомендуемого 5,8 г/сутки, нецелесообразно в популяции людей с нормальным АД. У лиц с повышенным АД снижение соли в пище до 3 г/сутки способствовал снижению АД примерно на 3,5%. Согласно заключению экспертов, такое ограничение по содержанию натрия в пище у лиц с АГ можно использовать в качестве дополнительных мер по коррекции АД [79]. Учитывая наличие сольчувствительных вариантов повышения АД в популяции, тесную взаимосвязь между ПГ и повышенным содержанием натрия в пище, в настоящее время изучается эффективность низкосолевой диеты и рекомендуемые суточные дозы поваренной соли для лиц с ПГ. В исследовании О.В. Молчановой показано, что при изначальном потреблении соли в среднем 12 г/сутки и дальнейшем сокращении потребления соли на 50% за счет снижения употребления при готовке, отказа от досаливания уже готовой пищи во время еды, обогащения пищевого рациона натуральными продуктами вместо консервов и полуфабрикатов отмечено достоверное снижение САД ($p < 0,05$) у мужчин на 1,92 мм рт. ст. (с 136,6 до 134,7), а у женщин – на 3,27 мм рт. ст. (с 135,8 до 132,5) [13].

По данным литературы другие пищевые факторы также ассоциированы с предгипертонией. Так, по данным филиппинского исследования с участием 428 женщин, показано, потребление жареной пищи (в среднем 200 г/сутки) связано с высокой распространенностью предгипертонии и гипертонии. У женщин-филиппинцев при частом потреблении жареной пищи распространенность предгипертонии и гипертонии была в 2 раза выше по сравнению с потребителями не жареной пищи [43]. Взаимосвязь повышения АД и употребления в пищу жареной пищи была также определена в испанском исследовании [94]. В исследовании, проведенном в Корее, с участием 9 221 лиц старше 19 лет, показано, что взаимосвязь между потреблением жареной пищи и АГ выражена больше среди женщин, чем у мужчин [110]. Существуют

различные возможные механизмы повышения артериального давления при употреблении жареной пищи. Согласно одной из гипотез, в разогретом масле присутствуют свободные радикалы, которые, в свою очередь, реагируют с оксидом азота (NO), вызывая активацию пероксинитрита, и перекисному окислению липидов. Также сообщалось, что у людей с АГ отмечается высокий уровень малонового диальдегида (МДА), продукта распада перекисного окисления липидов и известного маркера окислительного стресса. Окислительный стресс стимулирует воспаление сосудов, стимулируя эндотелиальную дисфункцию, которая ухудшает выработку NO, повышает реактивность и резистентность сосудов, а также повышает уровень ангиотензина II (Ang II) в клетках гладких мышц сосудов [108].

Согласно эпидемиологическому исследованию в Китае, фактором, связанным с предгипертонией является высокое потребление яиц (≥ 2 раза в неделю). Люди с более высоким потреблением яиц имеют в 1,2 раза больше шансов заболеть предгипертонией [140]. В этом же исследовании указано, что низкое потребление фруктов (< 2 раза в неделю) достоверно связано с АГ, но не с предгипертонией [140]. В России проблема недостаточного потребления свежих овощей и фруктов также актуальна, поскольку свежие овощи и фрукты присутствуют в ежедневном рационе только у 59,7% россиян, а количество порций в день в среднем составляет $1,48 \pm 0,8$ [28]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ отмечался благоприятный профиль потребления овощей/фруктов у участников с предгипертонией и АГ [16, 28, 108].

В литературе есть данные о влиянии не только отдельных факторов питания на АД у лиц с предгипертонией. В исследовании, проведенном в Индии при участии 80 лиц в возрасте 18-65 лет имеющих предгипертонию и СД 2 типа, при соблюдении DASH-диеты в течение 12 недель показано статистически значимое снижение систолического АД [101]. Проведен мета-анализ, посвященный сравнительному изучению 13 различных диетических подходов (Диета DASH; Средиземноморская диета; низкоуглеводная (LC) диета: менее 25% углеводов от общего потребления энергии; Палеолитическая диета; Диета с высоким

содержанием белка (НР): более 20% потребления белка от общего потребления энергии; Северная диета; Тибетская диета; Диета с низким содержанием жира: менее 30% жира от общего потребления энергии; Диета с низким гликемическим индексом; Вегетарианская/веганская диета; Диета с низким содержанием натрия; Контрольная диета: обычная диета) у пациентов с предгипертонией и АГ. Включено 67 исследований с участием 17,230 обследуемых лиц. Диета DASH была признана наиболее эффективным диетическим подходом в снижении САД (90%) и ДАД (91%) у пациентов с предгипертонией и АГ [54]. При соблюдении диеты DASH, у пациентов с предгипертензией в течение первого месяца наблюдения отмечалось снижение уровня мочевой кислоты (при исходных значения более 6 мг/дц) [67].

В России за последние 20 лет произошло увеличение доли животных жиров в рационе населения. Такие изменения связаны с увеличением потребления молочных (жирные сорта молока, сыров, творога, сметаны, сливок) и мясных (колбасы, сосиски, сардельки, мясные полуфабрикаты и т. п.) продуктов, тортокремовых изделий, а также кухонных кулинарных жиров, говяжьего и свиного жиров [4]. В исследовании И.В. Щенятской и др., где приняло участие 2 280 молодых людей с различным уровнем АД, установлено, избыточное потребление жиров с пищей встречалось у половины обследованных с ВНАД, чаще у мужчин (57,4 vs 40,8 $p < 0,05$) [18]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, методом множественного логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение, ассоциации между ВНАД, АГ с факторами питания (употребление овощей и фруктов менее 1 раза в неделю, рыбы менее 2 раз в неделю) выявлено не было [16, 28, 108].

Низкий уровень физической активности – значимый фактор риска, особенно в развитых странах, обуславливает до 3,18 млн случаев смертей ежегодно [31]. Во Вьетнаме, по данным масштабного эпидемиологического исследования The National Adult Overweight Survey, уровень физической активности оценивался с помощью опросника рекомендованного ВОЗ (Global Physical Activity Questionnaire) с расчетом единиц метаболического эквивалента (MET) потраченных за неделю

во время физических нагрузок в свободное время. При включении в исследование 17,199 лиц в возрасте 25-64 лет, установлено, что низкая физическая активность тесно связана с предгипертенией и АГ [122]. Результаты исследования, проведенного в Индии, с участием 624 человек со средним возрастом $46,4 \pm 1,2$ лет, демонстрируют обратную зависимость уровня АД от уровня физической активности. При проведении бинарного логистического анализа установлено, что низкая физическая активность значительно увеличивала риск предгипертонии и АГ ($ОШ > 1$, $p < 0,05$) [139]. По данным Sanjay Kini et al., в рамках эпидемиологического перекрестного исследования STEPS при поддержке ВОЗ, с включением 1 152 молодых людей в возрасте 20-30 лет проживающих на севере Индии представлены противоположные данные. Статистически значимых различий по уровню физической активности между лицами с предгипертенией и нормотенией выявлено не было [132]. Также, в исследовании Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS, 2009-2011 г.) при исследовании 4 640 лиц старше 20 лет, установлено, у мужчин и у женщин частота предгипертонии не зависела от уровня физической активности [84]. В России, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, поведенческие факторы риска (в том числе уровень физической активности) не были значимыми предикторами предгипертензии [16, 28, 108].

Несмотря на то, что роль гиподинамии в формировании предгипертензии до конца не изучена, имеются данные о положительном влиянии физической активности на уровень АД. Проведен мета-анализ 14 исследований по оценке повышения физической активности на снижение АД у лиц старше 20 лет через 3-6 месяцев контролируемых тренировок. Среднее снижение систолического АД у участников исследований составило – 4,4 мм рт. ст. (95% ДИ от -5,8 до -3), а среднее снижение диастолического АД составило – 4,3 мм рт. ст. (95% ДИ – от 5,6 до -3,0). На эффект вмешательства не оказали существенного влияния исходный уровень артериального давления исследуемых лиц, их масса тела и последующая потеря веса на фоне увеличения физической активности. Кроме того, наблюдаемый эффект вмешательства был утрачен после 12 месяцев

наблюдения. Для обеспечения долгосрочного эффекта и улучшения сердечно-сосудистого прогноза у лиц молодого возраста рекомендовано регулярные занятия разноуровневой физической активностью. Так, при снижении артериального давления на 4-5 мм рт. ст., предполагаемая 5-летняя частота гипертонии снизилась бы с 1:5 до 1:10,4 [181].

E.N. Wagner et al. в своем исследовании изучили влияние аэробных кардиотренировок на воспалительные (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α), адгезионные (sICAM-3) и протромботические (PAI-1) биомаркеры у лиц с предгипертонией. Так, у лиц с предгипертензией после 12 недель регулярных физических упражнений установлено повышением уровня sICAM-3 ($p=0,046$), интерлейкина-6 ($p=0,004$) и снижением уровней фактора некроза опухоли- α ($p=0,017$), ингибитора активатора плазминогена (PAI) -1 ($p=0,001$). Авторы указывают на то, что такие изменения оказывают ангиопротективный, анти тромботический эффекты, уменьшают эндотелиальную дисфункцию, воспалительные процессы в эндотелии сосудов [78]. Аналогично, как и при АГ, курение и частое употребление спиртных напитков ассоциировано с предгипертензией. Несмотря на различные методики по оценке статуса табакокурения и потребления алкоголя, результаты эпидемиологических исследований указывают на высокую степень корреляции этих факторов с ПГ [140]. В исследовании, с участием 4 649 студентов из 7 азиатских стран в возрасте 18-30 лет оценен уровень АД, статус курения и потребление алкоголя по опроснику AUDIT. У лиц молодого возраста в формировании ПГ вклад употребления алкоголя (ОШ 1,96 (1,32-2,54; 95% ДИ) и табакокурения был значительным [133]. Напротив, данные другого эпидемиологического исследования (4 198 участников, в возрасте 20-59 лет), демонстрируют, регулярные курильщики имеют низкий риск развития предгипертензии, а частое употребление алкогольных напитков связано с артериальной гипертензией, но не с ПГ [141].

В нашей стране распространенность курения в среднем составляет 27,7%, умеренное потребление алкоголя (менее 168 г этанола в неделю) у 73,2%

населения, а распространенность избыточного потребления алкоголя (более 168 г этанола в неделю) составляет 3,8%. По данным исследования ЭССЕ-РФ, наибольшая распространенность курения и потребление алкоголя установлена среди лиц молодого возраста [20]. Однако ассоциации между ПГ и поведенческими факторами риска (курением и употреблением алкоголя) выявлено не было [16, 28, 108].

Стресс, психосоциальный статус пациента в последней редакции европейских и отечественных рекомендаций по лечению АГ относят к основным кардиоваскулярным факторам риска. Изучение данных факторов в развитии ПГ представляет научный интерес. В исследовании Karl Peltzer et al., в котором приняло участие 4 649 студентов из 7 стран Юго-Восточной Азии, в возрасте 20-30 лет изучено влияние эмоционального статуса, вклад психосоциальной дезадаптации на формирование предгипертензии. Согласно результатам, депрессия (диагностированная по шкале CES-D) имела положительную статистическую взаимосвязь с ПГ по данным бинарного и многофакторного анализа (ОШ=1,51 (ДИ 1,20-1,90, $p<0,001$). Кроме того, в рамках этого же исследования показано, что низкая удовлетворенность жизнью, отсутствие социальной поддержки также связаны с ПГ у лиц молодого возраста [133]. В Индии, в исследовании с участием 1,152 лиц молодого возраста (20-30 лет), эмоциональный статус оценивался по шкале воспринимаемого стресса-10 (ШВС-10 (The Perceived Stress Scale-10, «PSS-10»). Согласно результатам данного исследования, у предгипертоников прослеживалась статистически значимая взаимосвязь при среднем и высоком уровне эмоционального стресса (ОШ=5,23 (95% ДИ: 3,94-6.93) [132]. В ходе американского исследования с участием 124 афроамериканцев в возрасте 18-27 лет, нарушения эмоциональной сферы (тревога, депрессия) были диагностированы с помощью опросника DASS. По результатам исследования у лиц с депрессией диагностирована ПГ с преимущественным повышением систолического АД [169].

В отношении раннего семейного анамнеза и ВНАД в ходе эпидемиологических исследований получены различные данные. В исследовании

ЭССЕ-РФ, в котором приняло участие более 20 000 человек, статистически значимой взаимосвязи между ВНАД и сердечно-сосудистым анамнезом выявлено не было [16, 17, 27, 28, 83, 108]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Китае, указано, что семейный анамнез заболевания системы кровообращения достоверно связан с ПГ. Нормотензивные люди с семейным анамнезом заболевания системы кровообращения в 1,6 раза чаще болеют АГ в будущем, чем те, у кого такой семейной истории не было [140]. В Индии, при изучении семейного анамнеза у лиц в возрасте 20-30 лет установлено, у лиц с ПГ отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез встречался значительно чаще, чем у нормотоников (ОШ: 1,36, 95% ДИ: 1,05-1,77) [132].

Таким образом, в настоящее время представлены убедительные данные о связи ПГ с кардиометаболическими факторами риска. О взаимосвязи ПГ с поведенческими факторами не получено однозначных данных, что повышает научный интерес к данной проблеме.

1.2 Прогностическое значение высокого нормального артериального давления: поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния

Многочисленные исследования демонстрируют, что ВНАД является независимым ФР для ССЗ. Результаты 26-летнего наблюдения за участниками Framingham Heart Study показали, что при ВНАД у 54,2% мужчин и 60,6% женщин формируется АГ (при исходной нормотензии у 23,6% мужчин и 36,2% женщин). Таким образом, риск АГ при исходном ВНАД возрастал в 2,25 раза ($p < 0,0001$) и в 1,89 раза ($p < 0,0001$) [91]. По данным Y. Ishikawa et al. в проспективном когортном исследовании, проведенном в Японии показано, через 11 лет у 26,1% лиц с предгипертонией развилась АГ, риск развития АГ у лиц с ВНАД был в 3,57 раз выше чем у лиц с нормотонией [148].

Гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперурикемия, курение, возраст, ранний семейный анамнез по АГ относят к основным предикторам трансформации ВНАД в АГ [93]. Более раннему прогрессированию ВНАД в АГ способствует сочетание нескольких факторов риска. Так, результаты американского исследования с участием более 30 тысяч пациентов показали, у лиц с ВНАД и тремя ФР начало АГ отмечалось в течение 4 лет [173].

В ходе Фрамингемского исследования было установлено, у лиц с ВНАД отмечались более высокие риски сердечно-сосудистых осложнений [91]. В Китае проведено эпидемиологическое исследование с включением 38 765 лиц в возрасте старше 35 лет. Спустя 12,5 лет наблюдения установлено, в группе предгипертонии сердечно-сосудистые события регистрировались чаще, чем в группе с нормальным АД (ОШ=1,337, 95% ДИ: 1,186-1,508, $p<0,001$). Кроме того, показатель смертности от ССЗ выше по сравнению с аналогичным показателем в группе нормотоников (ОШ=1,331, 95% ДИ: 1,109-1,597, $p=0,002$), and stroke (HR=1,424, 95% CI: 1,237-1,639, $p<0,001$) [97]. Данные мета-анализа 47 когортных исследований с участием 491 666 тыс. пациентов демонстрируют, у пациентов с ПГ отношение шансов по инфаркту миокарда, инсульту составляет 1,86 (1,50-2,32), 1,66 (1,56-1,76) соответственно против 1,0 у нормотоников. Стоит отметить, что ВНАД (130-139/85-89 мм рт. ст.) являлось более значимым предиктором сердечно-сосудистых событий, по сравнению с низкоуровневой предгипертонией (120-129/80-84 мм рт. ст.) [134].

Пациенты с ПГ имеют более высокий риск развития АГ, чем пациенты с оптимальным АД [68]. Причем лица с ВНАД имеют 5-12-кратный повышенный риск развития стойкой АГ. Интересно, что значимого влияния пола не было. Следует отметить, что в исследования включались либо подростки, либо пациенты старших возрастных групп. Были определены некоторые клинические переменные, чтобы предсказать развитие АГ у лиц с ПГ. Например, этническая принадлежность, пожилой возраст, более высокий индекс массы тела (ИМТ) и наличие диабета или хронического заболевания почек – все это независимо и положительно было связано с развитием АГ [149].

Поражение органов-мишеней (ПОМ) при АГ является не только важным этапом сердечно-сосудистого континуума, но и рассматривается как клиническая и прогностически-значимая детерминанта высокого кардиоваскулярного риска.

Анализ литературы был направлен на изучение возможной ассоциации ВНАД с поражением левого желудочка. В мета-анализ 6 эхокардиографических исследований, включено более 60 тысяч пациентов, среди которых были лица с нормальным АД, предгипертонией и АГ. Согласно результатам, у лиц с предгипертонией по сравнению с группой нормотоников, был отмечен более высокий риск концентрического ремоделирования ЛЖ (ОШ 1,89, ДИ 1,70-2,10, $p < 0,001$), эксцентрической ГЛЖ (OR 1,65, CI 1,40-1,90, $p < 0,001$) и концентрической ГЛЖ (OR 2,09, ДИ 1,50-3,00, $p < 0,001$) [90]. В поперечном исследовании пациентов в возрасте ≥ 35 лет были выявлены изменения геометрии левого желудочка у пациентов с ВНАД, при этом эксцентрическая гипертрофия являлась основным типом геометрических изменений ($p < 0,001$). В этом исследовании анализ логистической регрессии показал, что как САД, так и ДАД были независимыми факторами риска структурных изменений левого желудочка, в то время как ДАД был самым сильным показателем концентрического ремоделирования, концентрической гипертрофии и эксцентрической гипертрофии ($p < 0,001$). Кроме того, по сравнению с людьми с оптимальным АД толщина стенки левого желудочка ($p < 0,001$) и масса левого желудочка ($p = 0,006$) у пациентов с ВНАД увеличились, а стойкое повышение АД ускорило развитие сердечной гипертрофии и диастолической дисфункции ($p < 0,05$) [85]. В исследовании китайских авторов, включивших 10 547 пациентов с АГ, ПГ и нормотоников, что распространенность ГЛЖ статистически различалась между тремя группами ($p < 0,001$); САД, ДАД и среднее САД были независимыми факторами риска структурных изменений левой сердца, а пульсовое давление – независимым фактором риска концентрических и эксцентрических гипертрофий [85].

В другом мета-анализе 20 эхокардиографических исследований показано, у пациентов с ПГ, в сравнении с лицами имеющих нормальное АД, определяется

увеличение диаметра левого предсердия [136]. В Португалии, в рамках когортного исследования EPIPorto Study изучена диастолическая функция левого желудочка. Проведен сравнительный анализ скоростного показателя e' у пациентов с нормальным АД, с ПГ и с АГ. При использовании оптимального АД в качестве эталона, у лиц с предгипертонией и АГ наблюдалось прогрессивное снижение скорости e' ($12,2 \pm 3,5$ против $11,3 \pm 3,1$ против $9,6 \pm 2,9$ см/с, соответственно; $p < 0,001$). После многопараметрической корректировки ПГ и АГ были независимыми предикторами снижения e' ($\beta = -0,56$, $p = 0,035$ для предгипертонии и $\beta = -1,08$, $p < 0,001$ для гипертензии) [69].

Однако, согласно исследованию G.R. Norton et al. [102], ПГ не была независимым предиктором ГЛЖ после поправки на традиционные факторы риска ССЗ у лиц африканского происхождения молодого и среднего возраста.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что ВНАД ассоциировано с поражением почек. Согласно данным регистра NHANES III [114], у пациентов с ВНАД вероятность микроальбуминурии увеличивается в 2,13 раза. По результатам обследования 2 678 взрослых лиц имеющих ВНАД и не страдавших СД, микроальбуминурия встречалась достоверно чаще, чем у нормотензивных лиц (4,9 и 2,8% соответственно; $p = 0,009$). При ВНАД рост в 1,7 раза увеличилась частота стойкой микроальбуминурии, что свидетельствует не только о начальной стадии гипертонической нефропатии, но и является маркером нарушений функции эндотелия [57]. В свою очередь, стойкая МАУ у пациентов с ВНАД увеличивает вероятность развития АГ, повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [32, 89].

ВНАД ассоциировано с признаками сосудистого поражения, отражающими как распространенность атеросклеротического процесса, так и увеличение жесткости стенки аорты и ее магистральных ветвей. Стойкость ПГ связана с ускоренным структурным укреплением артерий большого и среднего размера ($p < 0,05$) и прогрессирующим сосудистым повреждением, которое может быть более выраженным у лиц среднего и пожилого возраста [77].

Однако, данные по ассоциации ПГ и жесткости сосудов получены на особых популяциях пациентов. Продемонстрировано, что у лиц с повышенным нормальным АД, особенно в сочетании с нарушенной толерантностью к глюкозе, отмечаются достоверно большие по сравнению с нормотониками величины толщины комплекса интима–медиа общих сонных артерий [109].

Представлены данные свидетельствующие о том, что ВНАД является детерминантой нарастания скорости пульсовой волны, величина которой, как и индекса аугментации, достоверно выше при ее наличии по сравнению с таковой у нормотоников [80]. Например, при анализе 118 пациентов с ВНАД и нормотензивных, предгипертония и высокий уровень мочевого кислоты были значительно связаны с повышенным риском аномального индекса артериальной жесткости CAVI (относительный риск, 2,696; 95% ДИ, 1,552-4,683; $p < 0,001$) [172].

При изучении влияния СРПВ на прогрессирование артериального давления и развитие АГ среди молодых финнов, было показано, что повышенная СРПВ напрямую и независимо связана с развитием АГ через 4 года. Напротив, исходные уровни АД не были связаны с будущей каротидно-бедренной СРПВ [170].

1.3 Гемодинамические фенотипы артериальной гипертензии у молодых

Гетерогенность гемодинамической картины в молодом возрасте при ВНАД и АГ, различный прогностический сценарий, обусловлен не только многофакторностью и полиэтиологичностью повышения АД, но и гемодинамическим профилем АГ.

У здоровых людей в молодом возрасте эластические свойства артерий разных участков артериального дерева неодинаковы: центральные артерии снабжены большим количеством эластических волокон, поэтому их жесткость меньше периферических артерий. Уменьшению емкости периферических артерий способствует вазомоторный тонус, зависящий от состояния эндотелиальной

функции, активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин альдостероновой системы. Гистологическое строение и регуляция обуславливает феномен амплификации у молодых, который больше выражен на плечевой артерии. Это, в свою очередь, объясняет более высокие показатели систолического и диастолического АД на периферии, по сравнению с ЦАД. У молодых в сосудах эластического типа возврат отраженной волны в корень аорты приходится на фазу диастолы. При увеличении жесткости артерий, которое отмечается у пациентов с АГ, увеличивается скорость распространения пульсовой волны и отраженная волна появляется в центральных артериях раньше, то есть в фазу систолы. Это приводит к повышению систолического давления в аорте и к снижению диастолического АД.

Однако, в настоящее время прогностическое значение изолированной артериальной гипертонии нельзя считать определенным. Некоторые исследования показали, что ИСАГ является «ложным феноменом», ряд других, напротив, пришли к выводу, что ИСАГ связана с повышенным сердечно-сосудистым риском. Таким образом, окончательные выводы о прогностическом значении ИСАГ не сделаны (таблица 2).

Объяснение противоречивых результатов, по-видимому, связано с существованием двух когорт молодых пациентов с ИСАГ. Первая из них – это ИСАГ у молодых, которые характеризуются индивидуальным профилем с высокой частотой курения, низким социально-экономическим статусом, снижением физической активности и увеличением ИМТ. Другая, прямо противоположная «здоровая» когорта, лица с ИСАГ высокого роста, физически активные, с низким уровнем холестерина в крови, некурящие [104].

Таблица 2 – Исследования, посвященные изучению изолированной систолической артериальной гипертонии у молодых

Автор	Дизайн исследования	Цель исследования	Популяция пациентов	Выводы
Schattenkerk E. et al. (2018) [105]	Проспективное когортное исследование (n=3744)	Оценивалась распространенность ИСАГ и различия в цСАД и артериальной жесткости между ИСАГ и другими фенотипами АГ	Использовалось исследование HELIUS. Возраст до 40 лет, в среднем 29±6 лет, 83% были мужчинами	Распространенность ИСАГ составляет 2,7%, лица с ИСАГ имели более низкие цСАД и СРПВ по сравнению с СДАГ или ИДАГ. В целом исследование показало, что гемодинамический профиль ИСАГ был похож на ВНАД
Palatini P. et al. (2018) [50]	Долгосрочное перспективное когортное исследование, n=1206	Исследовать риск АГ и показания к медикаментозной терапии	209 человек от 18 до 45 лет, 89,9% были мужчинами	Лица с ИСАГ чаще мужчины, молодого возраста, имели меньшую ЧСС и ОХС. Через 6,9 лет последующего наблюдения у 61,1% развились СДАГ. ИДАГ и СДАГ значительно увеличивали риск по сравнению с нормотензивными, ИСАГ – меньшее увеличение риска

Продолжение таблицы 2

Автор	Дизайн исследования	Цель исследования	Популяция пациентов	Выводы
Radchenko G.D. et al. (2016) [152]	Когортное исследование, n=44	Определить простые клинические предикторы для увеличения САД при ИСАГ		Независимые предсказатели повышенного САД: рост <178 см, масса > 91 кг, ДАД > 80 мм рт. ст. Наличие >2 факторов повышает риск АГ в 10 раз. СРПВ и PWV сосудистая резистентность были значительно выше у лиц с ИСАГ
Johnson H.M. et al. (2015) [71]	Наблюдательное исследование, n=3003	Сравнение ИСАГ, ИДАГ и СДАГ у молодых пациентов	61% мужчины, возраст от 18 до 39, 45% были с ИСАГ	Через 3 года последующего наблюдения 56% с ИСАГ и 63% с СДАГ имели стойкую АГ по СМАД. Принимали гипотензивные – 32% с ИСАГ и 52% когорте СДАГ. У 50% с ИСАГ повышенный риск и у 31% неэффективность лечения

Продолжение таблицы 2

Автор	Дизайн исследования	Цель исследования	Популяция пациентов	Выводы
Yano Y. et al. (2015) [103]	Ретроспективное исследование, n=39 441	Оценить риск сердечно-сосудистых заболеваний при ИСАГ в молодом и среднем возрасте	58,5% мужчин в возрасте 18-49 лет	При длительном наблюдении, Лица с ИСАГ молодого и среднего возраста имели более высокий относительный риск сердечно-сосудистой смертности, чем при нормальном АД
Saladini F. et al. (2011) [106]	Долгосрочное перспективное когортное исследование, n=388	Оценить прогноз ИСАГ в молодом, среднем и пожилом возрасте	Возраст 18-45 лет из исследования Ventia Study	ИСАГ представлена на 93,9% мужчинами с высоким периферическим сопротивлением. Пациенты с ИСАГ молодого возраста были определены как имеющие низкий риск, с более низким ИМТ, курением, дислипидемией

Измерение плечевого артериального давления стало частью рутинной клинической практики и является одним из наиболее широко распространенных методов диагностики. Однако в настоящее время известно, что давление на плечевой артерии не является заменителем аортального давления. Хотя центральное давление может быть оценено неинвазивно, надежных доказательств того, что стратификация сердечно-сосудистого риска и мониторинг ответ на терапию, лучше, если основано на центральном, а не чем периферическом давлении по-прежнему недостаточно. Есть веское основание полагать, что сердечно-сосудистые события могут в конечном итоге быть более тесно связанным с центральным, а не плечевым АД, что подтверждается рядом исследований [48].

Предложен подход, согласно которому деление пациентов с ИСАГ должно учитывать гемодинамическую характеристику центрального аортального давления. Центральное САД и ПД оказывают непосредственное повреждающее действие на органы-мишени и обладают более высоким прогностическим значением. Показатели ЦАД и формы пульсовой волны в большей степени отражают истинную нагрузку на стенку крупных сосудов и левый желудочек [37, 129, 179].

Учитывая ассоциацию центральной гемодинамики с риском сердечно-сосудистых заболеваний и неоднородностью среди субъектов с ИСАГ молодого возраста, именно оценка центральной гемодинамики может потенциально помочь в дифференциации ИСАГ молодых людей с высоким или низким риском ССЗ [105]. Так в Чикагском исследовании мужчины с ИСАГ, со значениями центрального АД сопоставимого с ВНАД, имели сердечно-сосудистый риск аналогичный с риском при ВНАД [103].

Нерешенные проблемы:

- Выявлена тесная связь кардиометаболических факторов и ВНАД, однако большинство исследований было проведено по сравнению частоты факторов риска с нормотензивной популяцией. Подобные исследования с когортой АГ не достаточны.

- Данные о роли поведенческих факторов риска в развитии ВНАД противоречивы и представляют практический интерес для разработки профилактических программ.
- Показано повышение сердечно-сосудистого риска у лиц с ВНАД. Однако, остаются неуточненными предикторы перехода в АГ. Исследования относительно связи между ВНАД и структурными изменениями левых отделов сердца, сосудов и почек скудны. Вопрос о преобладающем геометрическом изменении левых отделов сердца является спорным. Данные о роли ВНАД в развитии сосудистого поражения, в частности ригидности, противоречивы.
- Большой интерес представляет изучение отдельных фенотипов АГ у молодых, в частности ИСАГ. Несмотря на то, что определены некоторые методические подходы к оценке, вопрос прогностического значения гемодинамических фенотипов у молодых не ясен.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов

На базе консультативно-поликлинического отделения № 2 КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» и терапевтического отделения ЧУЗ КБ «РЖД Медицина г. Барнаула» в 2014 – 2020 гг. проведено обследование 154 пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 45 лет;
- наличие у пациентов критериев артериальной гипертензии 1 степени или ВНАД по данным анамнеза, измерений офисного АД;
- отсутствие регулярного приема антигипертензивных препаратов;
- информированное согласие пациента.

Критериями исключения больных из исследования были:

- отказ от участия в исследовании;
- беременность и период лактации у женщин;
- ИБС, другие ассоциированные клинические состояния;
- симптоматические формы АГ;
- нарушения ритма сердца высоких градаций;
- аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, эндокринная патология, заболевания почек, заболевания нервной системы;
- острые заболевания или хронические в стадии обострения;
- другие хронические заболевания с недостаточностью органов и систем.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Учитывая критерии включения, всего обследовано 154 пациента: 34 женщины, 120 мужчин. Средний возраст обследуемых составил $35,1 \pm 3,2$ лет, у мужчин – $34,5 \pm 2,4$ лет, у женщин – $37,3 \pm 3,6$ лет. В группе с ВНАД состояло

59 человек, средний возраст обследуемых составил $33,1 \pm 7,5$ лет. В группе с АГ состояло 95 человек со средним возрастом $36,4 \pm 6,6$ лет (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение обследованных пациентов в группах в зависимости от пола и возраста

Категория обследуемых	Общая группа			ВНАД			АГ		
	n	%	средний возраст	n	%	средний возраст	n	%	средний возраст
Мужчины	120	77,9	$34,5 \pm 2,4$	39	66,1	$33,1 \pm 2,2$	81	85,3	$36,3 \pm 1,4$
Женщины	34	22,1	$37,3 \pm 3,6$	20	33,9	$35,4 \pm 1,7$	14	14,7	$32,7 \pm 4,4$
Всего	154	100	$35,1 \pm 3,2$	59	100	$33,1 \pm 7,5$	95	100	$36,4 \pm 6,6$

У пациентов, включенных в исследование, трудовая деятельность была оценена по характеру труда, условиям трудовой деятельности и наличию психоэмоционального стресса. В исследовании у большинства пациентов профессиональная деятельность относилась к категории операторских профессий. В группе с ВНАД у каждого восьмого, в группе АГ у каждого шестого пациента профессиональная деятельность сопряжена с физическим трудом. При сравнении групп ВНАД и АГ группы были сопоставимы по характеру и условиям трудовой деятельности. У большинства пациентов профессия сопряжена с неблагоприятными факторами среды и/или график работы не исключает ночные смены, ненормированный рабочий день, сверхурочную работу. Как в группе с ВНАД, так и в группе с АГ у большинства пациентов профессиональная деятельность связана с психоэмоциональным напряжением (таблица 4). Проанализированы сопутствующие заболевания у пациентов, принявших участие в исследовании (таблица 5). Частота сопутствующей патологии между группами была сопоставима.

Таблица 4 – Распределение обследованных пациентов в зависимости от характера трудовой деятельности, n (%)

Критерий	Характеристика	ВНАД (n=59)	АГ (n=95)
Умственный труд	Управленческая деятельность	19 (32,2)	27 (28,4)
	Операторская работа	20 (33,9)	35 (36,8)
	Творческая деятельность, педагогическая и медицинская практика	8 (13,6)	17 (17,9)
Физический труд		12 (20,3)	16 (16,8)
Условия деятельности	Комфортные условия (гигиенические параметры среды в пределах нормативных значений), нормированный рабочий день	30 (50,8)	62 (65,3)
	Воздействие неблагоприятных факторов среды и/или ненормированный рабочий день, ночные смены.	24 (40,6)	33 (34,7)
Стрессовый фактор	Работа связанная с психоэмоциональным напряжением	44 (74,6)	62 (65,3)
	Работа не связанная с психоэмоциональным напряжением	15 (25,4)	33 (34,7)

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям

Группы заболеваний по системам органов	Патологические состояния	ВНАД (n=59)		АГ (n=95)	
		n	%	n	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы, структурные особенности	Пролапс митрального клапана	6	10,2	9	9,5
	Нарушения сердечного ритма. Частые предсердные экстрасистолы/ редкие желудочковые экстрасистолы	6	10,2	5	5,3
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	НАЖБП. Стеатогепатит	4	6,8	11	11,8
	Хронический гастрит	13	22	22	23,2
	ЯДПК, стадия рубца	2	3,4	3	3,2
	Хронический вирусный гепатит	0	0	3	3,2
	ЖКБ. Калькулезный холецистит	1	1,7	3	3,2
Заболевания опорно-двигательного аппарата:	Дорсопатии: остеохондроз шейного/грудного/поясничного отделов позвоночника.	15	25,4	30	31,2
Заболевания органов эндокринной системы	Кисты щитовидной железы	6	10,2	24	25,3
	Диффузно-узловой зоб	5	8,5	7	7,4
	Аутоиммунный тиреоидит	1	1,6	1	1,1
Заболевания органов дыхательной системы	Хронический бронхит	2	3,4	3	3,2
	Хронический тонзиллит	2	3,4	1	1,1

Продолжение таблицы 5

		ВНАД (n=59)		АГ (n=95)	
		n	%	n	%
Заболевания кроветворной системы:	Вторичный эритроцитоз	1	1,7	4	4,2
	Тромбоцитопения	1	1,7	0	0
Заболевания почек	Мочекаменная болезнь	0	0	5	5,3
	Кисты почек малого размера	1	1,7	5	5,3
Заболевания органов мочеполовой системы	Миома матки	2	3,4	0	0
	Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез	1	1,7	0	0
	Длительный прием КОК	2	3,4	1	1,1
	Хронический простатит	0	0	3	3,2

В группе ВНАД средние показатели давности повышения АД составили $3,3 \pm 1,4$ лет, у 31,0% пациентов длительность повышения АД составила менее 1 года, у одного пациента отмечалась в течение 20 лет, большинство пациентов (48,3%) имели повышенное АД в течение 1-5 лет включительно. В группе АГ, средняя продолжительность гипертензии составила $2,1 \pm 1,2$ лет, у 42,8% пациентов из группы АГ давность гипертензии составила менее 1 года, у большинства пациентов (47,6%) длительность гипертензии составила 1-5 лет – таблица 6.

Таблица 6 – Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Параметры	Общая группа			Пациенты	Пациенты
	всего (n=154)	мужчины (n=120)	женщины (n=34)	с ВНАД (n=59)	с АГ (n=95)
Длительность повышения АД, годы	$4,3 \pm 1,6$	$4,6 \pm 1,7$	$2,6 \pm 1,4$	$3,3 \pm 1,3$	$2,1 \pm 1,2$
Менее 1 года, %	39,1	41,7	23,1*	31	42,8
1-5 лет, %	47,8	43,8	77*	48,3	47,6
Более 5-10 лет, %	9,8	11,4	0	13,8	7,9
Более 10 лет, %	3,3	3,8	0	6,9	1,6
Примечание – * – ($p < 0,05$) – статистически значимые различия между группами ВНАД и АГ.					

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклиническое исследование и антропометрические измерения

Оценка офисного АД проводилась в рамках общеклинического исследования на приеме у врача. Измерение АД осуществлялась на обеих руках последовательно осцилло-метрическим прибором (автоматический тонометр «OMRON M2 Basic») с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт. ст. Измерение выполнялось дважды с интервалом в 1 минуту, согласно правилами измерения АД изложенными в современных клинических рекомендациях (ЕОК/ЕОАГ, 2018) [30]. Данные измерений усреднялись. На руке с более высокими цифрами АД проводилось дополнительное измерение АД через 2 минуты, а в анализ включали среднее значение из трех измерений систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД).

Был оценен лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), как соотношение систолического артериального давления (САД), измеренного на лодыжке и плече. При ЛПИ менее 0,9 определялось наличие атеросклеротического поражения сосудов артерий нижних конечностей.

Для постановки диагноза ВНАД оценивались показатели офисного АД (на 2 визитах у врача с интервалом в несколько дней) – таблица 7.

Таблица 7 – Критерии ВНАД по показателям офисного АД

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	и <90
Нормальное	120-130	и/или 80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или 85-89

Для постановки диагноза АГ использовались критерии по уровню АД с учетом метода измерения: офисного (на 2 визитах у врача с интервалом в несколько дней), амбулаторного или СМАД (таблица 8).

Таблица 8 – Критерии АГ в зависимости от измерения офисного и домашнего АД, домашнее

Категория	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Офисное АД	≥ 140	и/или ≥ 90
Среднее при домашнем измерении	≥ 135	и/или ≥ 85

Определение степени АГ производилась согласно действующей классификации изложенной в европейских клинических рекомендациях по АГ [30] – таблица 9.

Таблица 9 – Классификация АГ по степени повышения АД

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт.ст.
АГ 1 степени	140-159	и/или 90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или 100-109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или ≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	и < 90

При отсутствии устойчивой гипертензии во время офисного и внеофисного измерения АД, у пациентов сопоставлялись показатели офисного АД и домашнего мониторингирования с дальнейшим определением атипичных форм АГ: маскированной формы АГ и АГ «белого халата» – таблица 10.

Таблица 10 – Критерии маскированной АГ и АГ «белого халата» по уровню офисного и СМАД

Категория	Офисное АД, мм рт. ст.	СМАД
Маскированная АГ	САД 130-139 и/или ДАД 85-89	САД $\geq$ 135 и/или ДАД $\geq$ 85
АГ «белого халата»	САД $\geq$ 140 и/или ДАД $\geq$ 90	САД $\leq$ 135 и/или ДАД $\leq$ 85

В рамках врачебного приема каждому пациенту проводилась оценка антропометрических параметров. Масса тела измерялась на весах марки ВЭМ-150-Масса-К (Россия), класс точности весов – средний (по ГОСТ 29329 и МРМОЗМР76). Измерение роста производилось на ростомере РМ-1 Диакомс (Россия) с погрешностью измерения роста – не более 5 мм. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кеттле: вес, кг/рост, м². Оценка ИМТ проводилась согласно критериям ВОЗ, 1997 г. (таблица 11).

Таблица 11 – Классификация ожирения по ИМТ

Масса тела	ИМТ, кг/м ²
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела	25-29,9
Ожирение I степени	30,-34,9
Ожирение II степени	35-39,9
Ожирение III степени	40 и более

Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) измерялись с помощью стандартной гибкой медицинской сантиметровой ленты. Группы лиц с абдоминальным ожирением были сформированы согласно критериям метаболического синдрома (МС) IDF 2005: мужчины и женщины с ОТ $\geq$ 102 см и $\geq$ 88 см соответственно.

Путем использования авторской анкеты проводилась оценка статуса курения, принципам правильного питания, оценивался уровень физической активности, эмоционального состояния, наличие отягощенного раннего семейного анамнеза по ССЗ.

Положительный статус курения определялся в случае регулярного или нерегулярного курения любых табачных изделий (сигареты промышленного производства, самокрутки, сигары), а также курение кальяна и средств парогенерирования (электронные сигареты, вейперы). С учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет производился расчет индекса курения человека (ИКЧ): $\text{ИКЧ} = \text{число сигарет в день} \times \text{стаж курения (в годах)} / 20$.

За нерациональное питание принималось нарушение соотношения основных составляющих рациона, в виде преобладания жиров и углеводов на фоне недостаточного употребления (менее 400 г/сутки) овощей, фруктов, зелени. Оценка употребления поваренной соли проводилась в процессе анкетирования, был определен порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) определяли по модифицированной методике R. Henkin (1964), с использованием набора оригинальных запатентованных тест – полосок. Каждая тест полоска имела нанесение раствора хлорида натрия (таблица 12). Оценку уровней ПВЧПС проводили по критериям: низкому ПВЧПС соответствуют значения менее 0,16% нанесенное концентрации хлорида натрия, среднему – 0,16%, высокому ПВЧПС – 0,32% и более.

Таблица 12 – Концентрация раствора хлорида натрия нанесенного на тест полоску для определения вкусового порога чувствительности к поваренной соли

Номер тест-полоски	Концентрация хлорида натрия, %
1	0,0025
2	0,005
3	0,01

Продолжение таблицы 12

Номер тест-полоски	Концентрация хлорида натрия, %
4	0,02
5	0,04
6	0,08
7	0,16
8	0,32
9	0,64
10	1,28
11	2,56
12	5,12

Критериями гиподинамии являлись: длительное нахождение в положении сидя (более 5 часов в день, отсутствие умеренной физической активности в течение 150 минут в неделю или по 30 минут в день непрерывно и/или отсутствие высокоинтенсивных физических нагрузок в течении 15 минут ежедневно.

Эмоциональный статус, оценивался анкетированием двумя способами: субъективной оценкой подверженности стрессу, эмоциональному напряжению, и дополнительно оценивалось наличие тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS). Критериями наличия тревоги или депрессии являлась сумма набранных баллов: 0-7 баллов – Норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии); 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

В пользу раннего семейного сердечно-сосудистого анамнеза свидетельствовали данные анкеты о наличии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца у родственников первой линии родства возникшие у женщин до 65 лет, у мужчин до 55 лет.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Оценка биохимических параметров крови проводилась на оборудовании экспертного класса, автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 c501 (Roche, ООО «Рош Диагностика Рус») оснащенным фотометрическим блоком и блоком ISE (Ион-Селективный) [24].

Оценка уровня глюкозы в сыворотке крови проводилась стандартным ферментным методом с применением гексокиназы с последующей фотометрией. Для оценки нарушения углеводного обмена применялись критерии гипергликемии натощак 5,6-6,9 ммоль/л. Для нарушения толерантности к углеводам (НТУ) применялись критерии гликемии после приема 75 г глюкозы чрез 2 часа более 7,8-11,0 ммоль/л.

Количественное определение уровня мочевой кислоты проводилось модифицированным колориметрическим методом с использованием фермента уриказы, окисления и окрашиванием раствора для фотометрии. Гиперурикемия диагностировалась при уровне мочевой кислоты в сыворотки крови ≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин.

Измерение концентрации липидов крови проводилось колориметрическим энзиматическим методом соответствующим требованиям Национального института здравоохранения (NIH) от 1998 г. / Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP). Количественное определение холестерина крови основано на расщепление эфиров холестерина под действием холестеринестеразы с образованием свободного холестерина и жирных кислот, последующим окислением холестерина и окрашиванием раствора и фотометрией. Избирательное определение концентрации ХС ЛПНП проводилось с использованием неионного детергента, сахаристого соединения в присутствии ионов Mg^{++} . По интенсивности окрашивания при фотометрии измерялась концентрация ХС ЛПНП. Для автоматизированного определения концентрации ХС ЛПВП также был использован энзиматический метод с применением PEG-

модифицированных ферментов и декстран-сульфата. В рамках анализа проводилось окисление ХС ЛПВП, и окрашивание раствора, фотометрия. Определение триглицеридов в сыворотке осуществлялось также энзиматическим методом с использованием липопротеинлипазы. В процессе гидролиза триглицеридов до глицерина и окисления до конечных продуктов, в присутствии красителя по интенсивности окрашивания раствора проводилась оценка концентрации при фотометрии. Дислипидемия оценивалась по уровню общего холестерина (ОХС) более 4,9 ммоль/л, по уровню ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л, и для холестерина ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин, по уровню триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л.

Оценка калия и натрия в образцах мочи проводилась с учетом суточного количества выделенной мочи пациентов. Применялся ион-селективный метод с использованием мембранных материалов с целью воспроизведения электрического потенциала (электродвижущей силы, ЭДС). Повышенная экскреция калия расценивалась при уровне более 30 ммоль/сутки, повышенная экскреция натрия при уровне более 220 ммоль/сутки.

Количественное определение альдостерона в образцах крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа. Повышенным уровнем альдостерона в крови считался показатель более 20 нг/дц.

Количественное определение ангиотензина II в сыворотке крови было основано на проведении иммуноферментного анализа с использованием поликлональных и биотинилированных антител. Были посчитаны средние показатели ангиотензина II в группах, сформированных по гендерному признаку, и в зависимости от уровня АД.

Количественное определение креатинина крови проводилась путем кинетического колориметрического анализа основанного на реакции Jaffe, тест основан на реакции креатинина с пикратом натрия и формированием красного комплекса.

СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина [111]:

$$\text{СКФ Кре, мл/мин/1,73м}^2 = a \times (\text{СКре}/b)^c \times (0,993)^{\text{возраст}}, \quad (1)$$

где СКре – концентрация креатинина в сыворотке крови в мкмоль/л;

a – коэффициент, равный 144 для женщин и 141 для мужчин;

b – коэффициент, равный 61,9 для женщин и 79,6 для мужчин;

c – значение зависит от пола и уровня креатинина крови.

Метод количественного определения Цистатина С в сыворотке крови основан на «сэндвич» методе иммуноферментного анализа с использованием поликлональных антител к Цистатину С человека. Были посчитаны средние значения Цистатина С групп, сформированных по гендерному признаку, и по уровню АД. Для оценки СКФ по уровню цистатина С использовалась формула [111]:

$$\text{СКФЦист} = 133 \times \min(\text{СЦис-С}/0,8)^a \times b^{\text{возраст}}, \quad (2)$$

где СЦис-С – концентрация цистатина С в сыворотке крови (в мг/л);

a – коэффициент, равный -0,499 если уровень Цистатина С $\leq 0,8$ мг/л, равный -1,328 если если уровень Цистатина С $> 0,8$ мг/л;

b – коэффициент, равный 0,996 мужчин и 0,932 для женщин.

Для удобства расчета СКФ по Креатинину и Цистатину С по вышеуказанным формулам была использована web-версия медицинского калькулятора Calculate by QxMD (QxMD Software Inc.) Уровень скорости клубочковой фильтрации 60-89 мл/мин/1,73 м² интерпретировался как снижение функции почек. Показатели СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² являлись диагностическим критерием поражением органов-мишеней. Показатели СКФ более 115 мл/мин/1,73м² расценивался как критерий гиперфильтрации.

Количественное определение альбумина в моче проводилась иммунотурбидиметрическим методом на основе реакции антител к антиальбумину с антигеном в образце мочи с образованием комплекса антиген-антитело и последующей агглютинации. Оценка микроальбуминурии производилась с учетом суточного количества выделенной мочи пациента, за пороговые значения микроальбуминурии принимались показатели 30-300 мг/24 часа.

2.2.3 Инструментальные методы оценки поражения органов-мишеней

Инструментальные методы диагностики включали эхокардиографию с доплерографией, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвукового аппарата EnVisor C фирмы Philips (Голландия) датчиком частотой 3,5 МГц по стандартной методике и из стандартных доступов, при этом пациент в спокойном состоянии лежал на левом боку. Исследование проводилось в М- и В-режиме, с использованием непрерывно волнового, импульсного и цветного доплеров. Оценка показателей проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями [23, 153].

Расчет массы миокарда левого желудочка выполнен с учетом рекомендаций ASE/EACI в М-режиме (под контролем В-режима). Формула для расчета:

$$\begin{aligned} \text{Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ)} &= 0,8 \times 1,04 \times \\ &\times [(МЖПд + КДР + ТЗСЛЖд)^3 - КДР^3] + 0,6, \end{aligned} \quad (3)$$

где МЖПд – ширина межжелудочковой перегородки в конце диастолы;

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка;

ТЗСЛЖд – толщина задней (нижне-латеральной) стенки ЛЖ в конце диастолы.

Проводилось вычисление двух индексированных показателей массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): к показателю роста (ИММЛЖ/рост, г/м) и к показателю площади поверхности тела (ИММЛЖ/м²). Расчет площади поверхности тела (ППТ) производился по формуле D. Du Bois, E.F. Du Bois (1916):

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{рост (см)}^{0,725} \times \text{вес (кг)}^{0,425}, \quad (4)$$

Эхокардиографическими критериями гипертрофии левого желудочка у лиц с нормальной массой тела: ИММЛЖ/ППТ более 115 г/м^2 у мужчин, более 95 г/м^2 у женщин. Для лиц с избыточным весом и ожирением применялись критерии ИММЛЖ/рост: более 50 г/м у мужчин, более 47 у женщин.

Расчет относительной толщины стенки (ОТС) производился на основании данных линейных величин толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) по формуле:

$$\text{ОТС} = \text{ТЗСЛЖ}_\text{д} + \text{ТМЖП} / \text{КДР} , \quad (5)$$

На основании данных ИММЛЖ/ППТ и ОТС определялся тип ремоделирования миокарда (рисунок 2). Нормальная геометрия левого желудочка: отсутствие критериев ГЛЖ при ИОТ $\leq 0,42$; концентрическое ремоделирование левого желудочка: отсутствие критериев ГЛЖ при ИОТ $>0,42$; концентрическая гипертрофия левого желудочка: наличие критериев ГЛЖ при ИОТ $>0,42$; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка: критерии ГЛЖ при ИОТ $\leq 0,42$.

		Нет ГЛЖ	Есть ГЛЖ
ОТС	$> 0,42$	Концентрическое ремоделирование	Концентрическая гипертрофия
	$\leq 0,42$	Нормальная геометрия	Эксцентрическая гипертрофия

Рисунок 2 – Типы ремоделирования миокарда левого желудочка

Оценка диастолической дисфункции проведена посредством спектральной доплерографии. Оценивались показатели по кривой трансмитрального притока (на уровне кончиков створок митрального клапана в апикальной четырехкамерной позиции): пик Е – максимальная скорость раннего быстрого

наполнения ЛЖ; пик А – максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ; DT – время замедления раннего диастолического наполнения, т.е. время от пика скорости Е до конца Е-волны; IVRT– время изоволюмического расслабления; соотношение Е/А. Для интерпретации полученных данных при доплерометрии использовались критерии приведенные в таблице 13.

Таблица 13 – Допплеровские признаки для клинической оценки диастолической функции левого желудочка

Показатель	Норма	Нарушение расслабления (Тип I)	Псевдонормализация (Тип II)	Рестриктивное расслабление (Тип III-IV)
Е/А	>1	<1	1-2	≥ 2
DT (мс)	160-220	>220	150-200	<150
IVRT (мс)	70-90	>95	60-95	<60

Дуплекс брахиоцефальных сосудов (БЦС) проводился на ультразвуковом аппарате EnVisor С фирмы Philips (Голландия) линейным сканером для поверхностных исследований. Состояние сосудистой стенки изучалось в В-режиме; кровотока – с использованием импульсного и цветного доплера. Оценивалась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий в зонах каротидных бифуркаций и в области общих сонных артерий. За патологическое утолщение КИМ принимались значения более 0,9 мм, за наличие бляшки принимались показатели $\text{КИМ} \geq 1,5$ мм или при наличии локального увеличения толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению с окружающей толщиной КИМ.

2.2.4 Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование проводилось в течение 24-х часов прибором ВрLAB (ООО «Петр Телегин») на плечевой артерии. СМАД проводилось в режиме офисного измерения. Процедура установки прибора соответствовала утвержденным стандартам и инструкции к используемому оборудованию для СМАД [10, 82]. Между измерениями интервалы составляли 15 минут с 7:00 до 22:00 и 30 минут с 22:00 до 7:00. При выполнении СМАД пациенты вели дневники, в которых отмечалось время сна и бодрствования, отмечались самочувствие и физическая активность. Результаты анализировались при наличии не менее 80% успешных измерений. В приборах, использующих осциллометрический метод, систолическое АД и диастолическое АД определяется при помощи специальных алгоритмов анализа формы осциллометрической кривой. В исследовании учитывались параметры среднесуточного, среднедневного, средненочного САД и ДАД, среднего пульсового АД, степень ночного снижения. Для оценки АД использовались критерии согласно последней редакции отечественных клинических рекомендаций (таблица 14).

Таблица 14 – Критерии АГ по показателям суточного мониторирования

Категория	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Офисное АД	≥ 140	и/или	≥ 90
Дневное (или в период бодрствования), среднее	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное (или во время сна), среднее	≥ 120	и/или	≥ 70
Среднее за 24 ч.	≥ 130	и/или	≥ 80
Среднее при домашнем измерении	≥ 135	и/или	≥ 85

Пульсовое артериальное давление (ПАД) определялось прибором автоматически, как разность между систолическим и диастолическим давлением:

ПАД = САД – ДАД. К исследуемым параметрам относили степень ночного снижения (СНС), отношение разницы средних дневных и ночных показателей АД к дневному среднему АД, выраженное в процентах. Показатель СНС рассчитывается отдельно для систолического и диастолического АД. При оценке степени ночного снижения САД и ДАД использовались критерии, приведенные в таблице ниже согласно современным представлениям о параметрах СМАД (таблица 15) [82, 128].

Таблица 15 – Классы суточного ритма по степени ночного снижения АД

Описание класса	Название в англо-язычной литературе	Значение степени ночного снижения АД
Устойчивое повышение ночного АД	«найтпикеры»	<0
Недостаточная степень ночного снижения АД	«нондипперы»	0-10%
Нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД	«дипперы»	10-20%
Повышенная степень ночного снижения АД	«овердипперы»	>20%

Система Vasotens® интегрированная в программное обеспечение прибора для СМАД ВрЛАВ (ООО «Петр Телегин») позволила неинвазивным методом оценить показатели центральной гемодинамики и показатели, оценивающие жесткость аорты: среднесуточное, среднедневное, средненочное центральное САД, центральное пульсовое давление, индекс аугментации и амплификации, скорость пульсовой волны в аорте. Параметры центрального САД автоматически рассчитаны из показателей АД на плечевой артерии с применением ряда прямого и обратного преобразования Фурье.

Индекс аугментации (AIx), индекс прироста пульсовой волны, измерялся в процентах. Данный параметр – соотношение амплитуд прямой и отраженной от

бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. За амплификацию пульсового давления (РРА) принималось отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению. Для индекса аугментации в аорте $AI_{\text{ао}}$ и для амплификации пульсового давления РРА существует зависимость от ЧСС, поэтому в исследовании анализировались индекс амплификации пульсового давления и индекс аугментации в аорте, приведенный к ЧСС 75 ударов/минуту.

Должные величины для ЦАД среднедневного, средненочного и среднесуточного, индекса аугментации в настоящее время до конца не изучены и в современных клинических рекомендациях точно не определены у лиц с нормотонзией и АГ. Для выявления феномена «ложной систолической артериальной гипертензии у молодых» нами были использованы рекомендуемая разница 20 мм рт. ст. между показателями САД на плечевой артерии и САД на аорте [11].

«Золотым стандартом» определения ригидности сосудов – измерение скорости распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ) по методике с двумя датчиками пульсовой волны (метод аппланационной тонометрии). В настоящем исследовании применялись альтернативные показатели ригидности, которые достаточно хорошо коррелируют с традиционно измеренной СРПВ [156]: скорость пульсовой волны в аорте, определенная по времени распространения отраженной волны. Данный показатель был нормирован по САД=100 мм рт. ст., и ЧСС=75 уд/мин. Нормативные показатели для СРПВ определены и опубликованы в современных клинических рекомендациях по АГ (ЕОК/ЕОАГ, 2018) [30]. Увеличение СРПВ более 10 м/с расценивалось как неинвазивный маркер увеличения жесткости сосудистой стенки и нарушения демпфирующей функции аорты у исследуемых пациентов.

2.2.5 Статистические методы и программный инструментарий

Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления аномальных значений. Проверенные данные обрабатывались методами статистического анализа.

Непрерывные показатели испытывались на согласие с законом нормального распределения критерием Шапиро-Уилка, для визуального контроля строились гистограммы и плотности распределений, однородность отклонений показателей в сравниваемых группах исследовалась F-тестом Фишера. Ввиду малого числа показателей, удовлетворяющих условию применимости параметрического t-критерия сравнения Стьюдента, непрерывные показатели сравнивались непараметрическим ранговым критерием U-критерием Манна-Уитни.

Дескриптивная статистика для непрерывных данных представлена в виде медиана [первый квартиль; третий квартиль]; бинарные данные описаны в виде – количество элементов (событий, осложнений и т.п.), процент от размера группы [нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ] по формуле Вильсона; для каждого уровня категориальных данных приводится количество пациентов на уровне (процент от общего количества пациентов в группе).

Для статистической проверки гипотез о равенстве выборочных распределений у непрерывных показателей в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для межгруппового сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Парные ассоциации между показателями исследовались с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена.

Выявление предикторов неблагоприятных событий (осложнений, поражений органов-мишеней и т.п.) проводилось построением моделей логистических регрессий. Из однофакторных моделей выявлялись ассоциации с неблагоприятными событиями у каждого показателя (коварианта), не зависимо от

значений остальных показателей. Перед построением многофакторных моделей, с помощью расчета коэффициентов корреляции выявлялись и исключались коллинеарные коварианты. Из многофакторных моделей, включающих коварианты с достигнутым уровнем значимости $p < 0,3$ в однофакторных моделях, для дополнительного контроля методами прямого и обратного шага по информационному критерию Акаике (AIC) строились оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Модели прямого и обратного шага совпали. Для формул оптимальных многофакторных моделей логистической регрессии методами ROC-анализа рассчитывались наилучшие с точки зрения отношения чувствительности и специфичности пороги отсечения вероятности неблагоприятных событий (осложнений, поражений органов-мишеней и т.п.) и оценивались с построением 95% доверительных интервалов качественные прогностические показатели построенных моделей: чувствительность (sensitivity), специфичность (specificity), частота случаев метода (apparent prevalence), фактическая частота случаев (true prevalence), положительная прогностическая ценность (positive predictive value), отрицательное прогностическое значение (negative predictive value), положительное и отрицательное отношения правдоподобия (positive likelihood ratio, negative likelihood ratio). Описанные выше методы ROC анализа применялись для определения референсных значений показателей центральной гемодинамики по данным СМАД для прогноза поражения органов-мишеней.

Пороговые диагностические уровни для параметров центральной гемодинамики определены с помощью ROC-анализа, полученные уровни АД округлены до целых величин.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05, т.е. различие считалось статистически значимым при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Все статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 1.3.959 – © 2009-2020 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версии 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>).

Глава 3

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Стратегия ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста и своевременное проведение лечебно-профилактических мер являются приоритетными направлениями в практическом здравоохранении не только у нас в стране, но и в большинстве развитых стран. Раннее выявление лиц с ВНАД и АГ, персонифицированный подход к оценке ССР, позволяют повысить качество реализуемых профилактических программ по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в будущем.

Как известно, ВНАД и АГ ассоциировано с высокой частотой кардиоваскулярных факторов риска. Ряд ограничений и сложностей в оценке абсолютного ССР у лиц молодого возраста с использованием шкалы SCORE актуализирует проблему изучения частоты факторов риска, повышают интерес к получению новых знаний об их прогностической значимости.

В рамках проведенного исследования (рисунок 3), среди лиц молодого возраста с ВНАД и АГ тройку лидеров по частоте составили дислипидемия, гиперурикемия, избыточный вес/ожирение и ранний семейный анамнез. Избыточный вес или ожирение встречались у 67,6% обследованных, из них частота абдоминального ожирения составила 21,4%. Как известно, адипоциты, которые входят в состав абдоминальной жировой ткани и в меньшей степени в состав подкожно-жировой ткани реализуют нейроэндокринную функцию с выработкой более 250 адипокинов, участвующих не только в регуляции артериального давления (АД), но и в системных и локальных воспалительных реакциях, метаболических процессах, атерогенезе и тромбообразовании [121]. С позиции патофизиологии это объясняет высокую частоту дислипидемии, повышенного уровня мочевой кислоты, глюкозы крови наряду с высокой частотой ожирения у пациентов молодого возраста. В нашем исследовании

получены достаточно высокие цифры в отношении раннего семейного анамнеза, в сравнении с популяционными данными. Ранний наследственный анамнез ССЗ был выявлен у 88 (57,1)%, отягощенная наследственность по одной линии выявлена у 79 (51,3%), по обеим линиям – у 9 (5,9)%. Примечательно то, что в нашем исследовании, как и в отечественном исследовании С.Д. Маянской [12], отягощенный семейный анамнез преимущественно отмечался по материнской линии (62,4% и 70,0% соответственно).

Курение среди лиц молодого возраста с ВНАД и АГ выявлено у 36,4% (рисунок 3), что оказалось сопоставимым с результатами масштабного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [4]. Показатель средней продолжительности курения среди молодых с ВНАД и АГ составил $14,4 \pm 3,1$ год, при этом ИКЧ был равен $9,4 \pm 2,6$ пачка/лет.

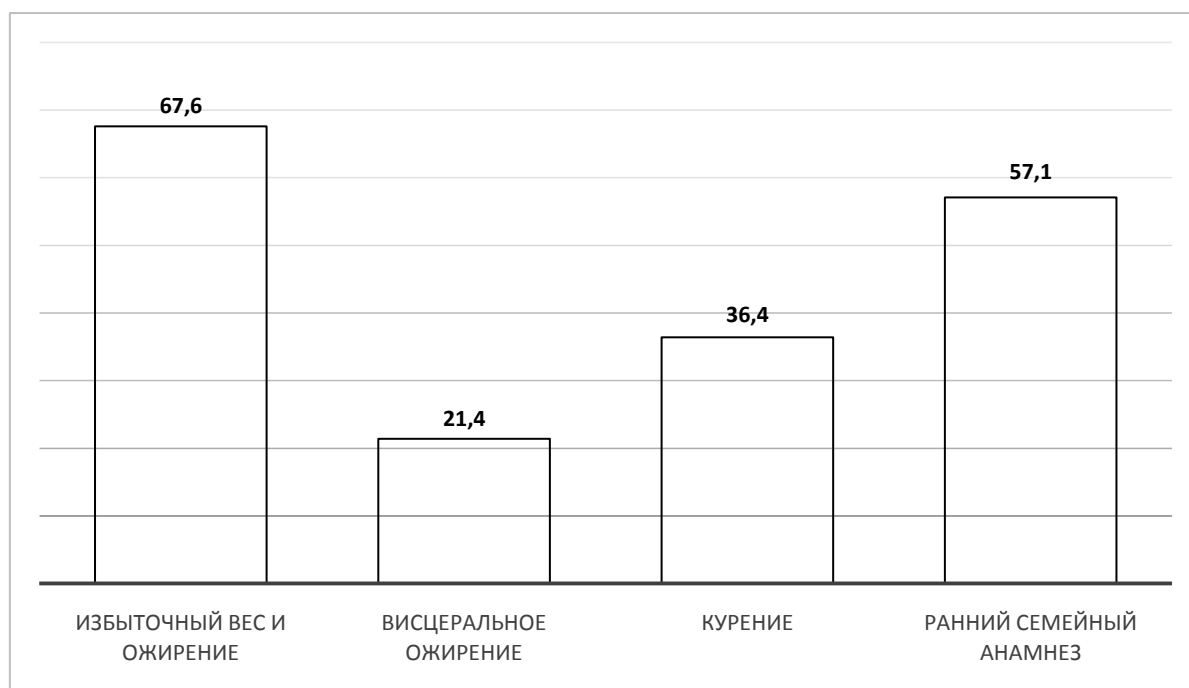


Рисунок 3 – Частота кардиоваскулярных факторов риска среди обследованных пациентов в общей группе, %

Учитывая высокую частоту метаболических факторов среди лиц с ВНАД и АГ, проведен их более подробный анализ (рисунок 4). Установлено, что повышенный уровень общего холестерина встречался у половины исследуемых

(48,1%), повышенный ХС ЛПНП, который играет ключевую роль в атерогенезе, у 43,5% пациентов. Частота гипертриглицеридемии составила 38,3% обследованных, а снижение ХС ЛПВП выявлено у 12,9%. Частота гипергликемии в общей группе составила 26,6%, бессимптомной гиперурикемии – 42,8 %. Стоит отметить, 43,6% (67 пациентов) обследованных лиц имели сочетание 2 и более метаболических факторов риска (гиперхолестеринемия, повышение ХС ЛПНП, гиперурикемия, гипергликемия).

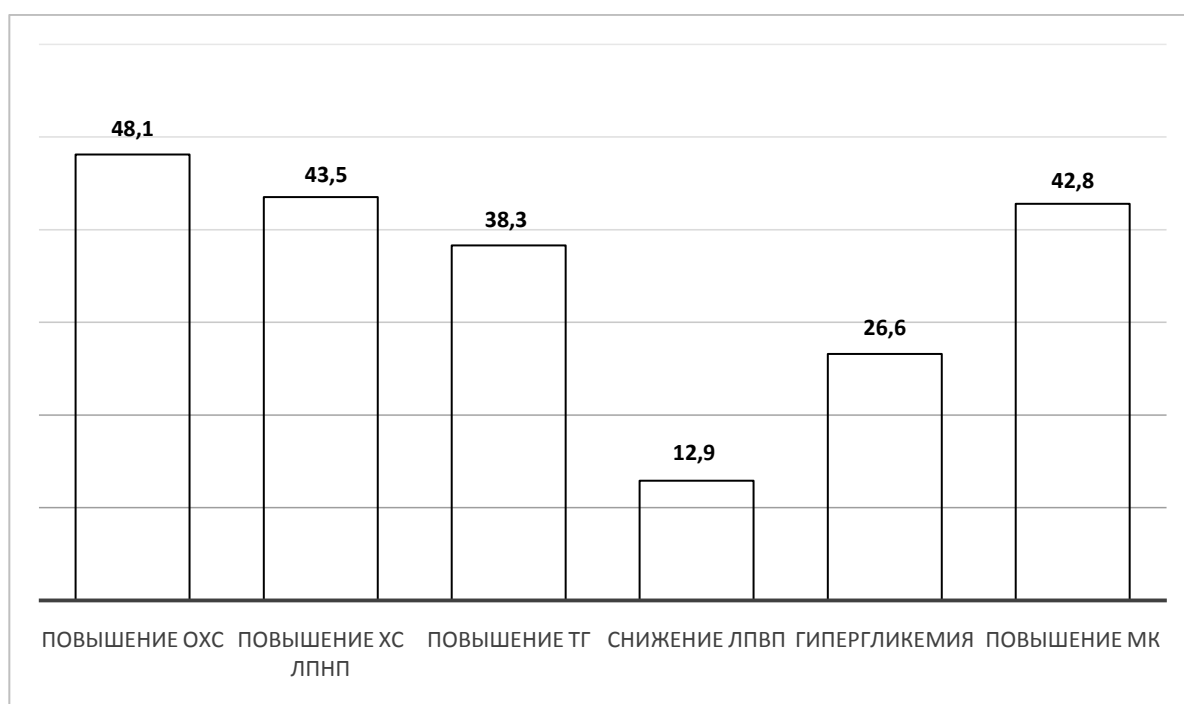


Рисунок 4 – Частота метаболических факторов риска у пациентов молодого возраста в общей группе, %

Питание оказывает прямое влияние на уровень метаболических показателей, на процессы атерогенеза и, как следствие, на возникновение ССЗ. Результаты нашего анкетирования отражают высокую частоту различных нарушений сбалансированности питания в ежедневном рационе у пациентов молодого возраста (рисунок 5).

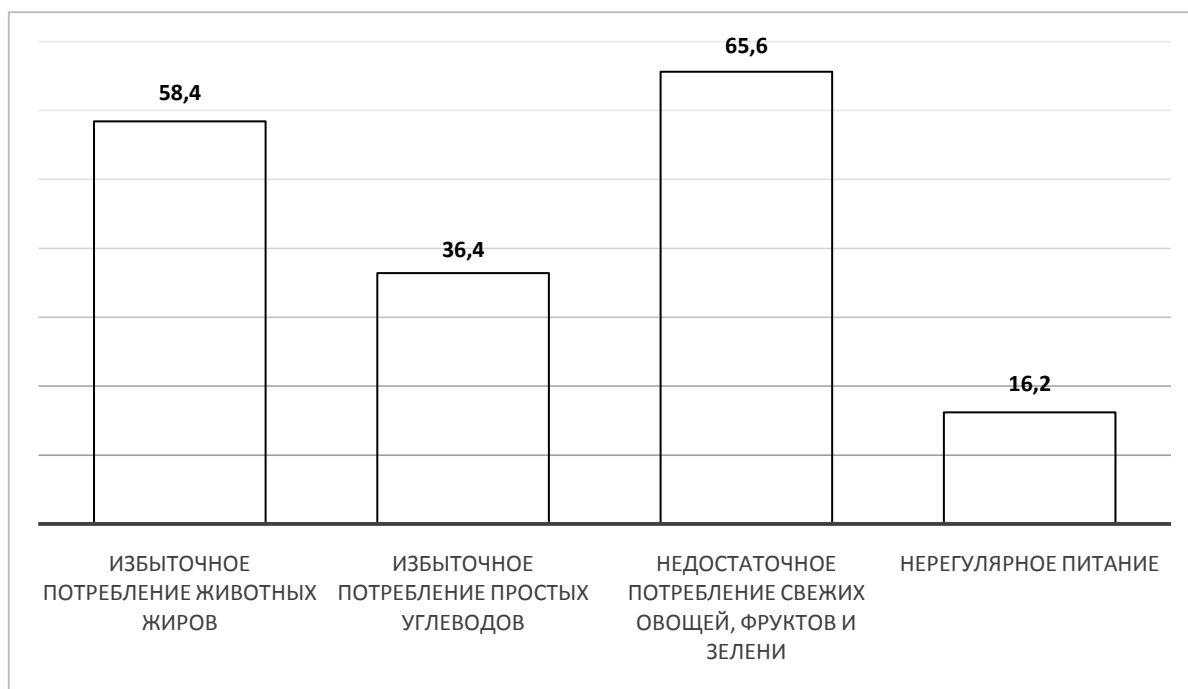


Рисунок 5 – Частота алиментарных факторов среди пациентов в общей группе, %

Более чем у половины имеется избыточное потребление животных жиров и простых углеводов и недостаточное потребление свежих овощей, фруктов и зелени. Стоит подчеркнуть, что в проведенном исследовании у 36,4% лиц молодого возраста избыточное употребление продуктов с богатым содержанием насыщенных жиров и простых углеводов сопровождалось недостаточным употреблением свежих овощей, фруктов, зелени. Полученные данные не противоречат результатам проведенных ранее исследований. Так, в исследовании И.В. Щенятской с участием 2 280 молодых людей с различным уровнем АД, установлено, избыточное потребление жиров с пищей встречалось у половины обследованных с ВНАД [18]. В рамках нашего исследования у 65,6% пациентов установлено недостаточное употребление свежих овощей и фруктов, что превышает общероссийский показатель (41,9%) распространенности этого фактора [4]. Недостаточное употребление свежих овощей и фруктов в рационе в рамках нашего региона, вероятно объяснимо сезонным дефицитом этих продуктов из-за климато-географических особенностей Алтайского края (регион рискованного земледелия с преобладанием количества дней в году с низкими температурами).

Чрезмерное употребление соли, высокий вкусовой порог сольчувствительности ассоциирован с высоким риском развития АГ. Данные зарубежной и отечественной литературы убедительно доказывают связь избыточным употреблением соли (>5 г/сут) и риском развития ССЗ, неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. В нашем исследовании по результатам анкеты, выявлено злоупотребление поваренной солью у 36,4% молодых. Данный показатель оказался несколько ниже популяционного (13). При анализе сольчувствительности, высокий ее порог выявлен у 26 (16,9)%.

При рассмотрении других поведенческих факторов риска, установлено, что у 79,2% пациентов занятость на работе характеризуется пребыванием в положении сидя более 5-ти часов («сидячая работа»). Отсутствие умеренных физических нагрузок выявлено у 44,2% обследуемых, отсутствие интенсивных физических нагрузок – у 77,3% пациентов. Высокий процент гиподинамии более характерен для жителей индустриальных центров, мегаполисов [20]. В нашем исследовании низкая физическая активность имела высокий процент частоты, который оказался выше популяционного уровня гиподинамии [20]. Наиболее высокие показатели частоты отмечались по критериям «длительного нахождения в положении сидя» и отсутствия интенсивных нагрузок. Данное наблюдение, вероятно обусловлено особенностями организации рабочего процесса людей трудоспособного возраста, «офисной» занятостью, низкой мотивацией к повышению уровня физической культуры.

Как уже было отмечено ранее, в нашем исследовании, отмечается высокий показатель частоты кардиометаболических и поведенческих факторов риска среди молодых. Согласно данным литературы, именно модифицируемые факторы риска (гиперхолестеринемия, курение, высокий индекс массы тела, гипергликемия, низкая физическая активность, недостаточное употребление свежих овощей и фруктов) широко распространены в экономически-развитых странах, а значимый социоэкономический ущерб указанные факторы риска приносят в странах с низким уровнем дохода [7]. По оценкам экспертов ВОЗ некоторые ФР имеют тенденцию к снижению распространенности, (уменьшение уровня потребления

табака). Ряд других кардиоваскулярных факторов риска имеет склонность к росту распространенности. Так, распространенность избыточной массы тела и ожирения растет во многих странах, с 2008 по 2013 гг. отмечается рост показателей высокого индекса массы тела среди взрослых суммарно на 27,5% [14, 87]. В настоящее время мы не располагаем данными, которые в полной мере могли бы продемонстрировать вариабельность распространенности ФР ССЗ в нашей стране и их динамику, в том числе по регионам. Однако, стоит отметить, что Алтайский край относится к региону с высоким уровнем общей заболеваемости ожирением среди лиц трудоспособного возраста [25], что с одной стороны согласуется с результатами нашего исследования, а с другой стороны создает условия для роста предгипертензионных состояний, АГ и метаболических нарушений.

Согласно последним клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии психосоциальные факторы должны учитываться для оценки сердечно-сосудистого риска. Наличие тревожной симптоматики и депрессивных состояний ассоциировано с повышенным риском развития ССЗ и их неблагоприятных исходов [47, 52, 147, 150].

Тревожные симптомы являются самыми распространенными психическими феноменами и проявлением психосоциального стресса. В нашей стране причинами длительного психосоциального стресса для населения стало снижение уровня жизни и экономическая нестабильность на фоне социальной незащищенности, высокий уровень преступности, угроза террористических актов. Согласно результатам первого в России крупного исследования «КОМПАС» 2002-2003 годах, посвященного проблеме психоэмоциональных расстройств, тревожные расстройства были зарегистрированы у 45% пациентов [15]. В рамках нашего исследования выявлен субклинический уровень тревоги (у 31 (20,1%) всех обследованных) и клинически выраженный уровень тревоги (у 7 (4,5%)). Приведенные данные, не могут быть представлены для сравнения, в виду различий в методологическом подходе. В исследовании О.М. Драпкиной показано, что лица с избыточной массой тела и ожирением чаще страдают

депрессивными расстройствами [8]. Нами был выявлен субклинический уровень депрессии у 8 (5,2 %), клинически выраженного уровня депрессии выявлено не было у пациентов. Статистически значимых различий между лицами с нормальным весом и избыточным весом или ожирением по частоте депрессии не было получено. Указанные расхождения в результатах, вероятно, могут быть объяснены методологическими отличиями – использовались различные шкалы при оценке психологического статуса, различный возраст исследуемых пациентов. Приведенные данные подчеркивают необходимость оценки психологического статуса пациентов с ВНАД и АГ, раннего выявления нарушений, учета этих данных в оценке сердечно-сосудистого риска, обязательные меры по обеспечению профильной помощи пациентам для коррекции указанных состояний. Коррекция психологического статуса у лиц молодого возраста, поможет достичь максимальный комплайнс при направленной профилактической работе.

В рамках исследования изучена частота факторов риска у мужчин и женщин (таблица 16). И у мужчин и у женщин доля лиц с абдоминальным ожирением была сопоставима, что согласуется с данными исследования ЭССЕ РФ, по результатам которого, у нас в стране висцеральным ожирением страдают 26,6% мужчин и 24,5% женщин в возрасте 35-44 лет [20].

Несмотря на то, что у каждой пятой женщины в нашем исследовании был избыточный вес, при сравнении, у мужчин избыточный вес встречался в 2,0 раза чаще ($p=0,03$). Ожирение, рассчитанное по ИМТ и по окружности талии, были сопоставимыми между группами мужчин и женщин.

Таблица 16 – Частота кардиоваскулярных факторов риска среди мужчин и женщин, n (%)

Параметр		Общая группа (n=154)	Мужчины (n=120)	Женщины (n=34)	Различие	р- уровень
Избыточный вес или ожирение	Избыточный вес	56 (36,4)	49 (40,8)*	7 (20,5)	20,3	0,03
	Ожирение	48 (31,2)	39 (32,5)	9 (26,5)	6	0,5
	Абдоминальное ожирение	33 (21,4)	24 (20,0)	9 (26,5)	-6,5	0,3
Нарушение липидного профиля	Повышение ОХС	74 (48,1)	62 (51,7)	12 (35,3)	16,4	0,12
	Повышение ЛПНП	67 (43,5)	53 (44,1)	14 (41,2)	-2,9	0,7
	Повышение ТГ	59 (38,3)	48 (40,0)	11 (32,3)	7,7	0,3
	Снижение ЛПВП	20 (12,9)	17 (14,2)	3 (8,9)	5,3	0,4
Гипергликемия		41 (26,6)	34 (28,3)	7 (20,5)	7,8	0,8
Повышение мочевой кислоты		66 (42,8)	63(48,3)	3 (8,8)	39,5	<0,00001
Курение		56 (36,4)	54 (45,0)	2 (5,9)	39,1	<0,00001
Алиментарные факторы	Избыточное потребление соли	56 (36,4)	50 (41,7)	6 (17,6)	24,1	0,011
	Избыточное потребление жиров и/или простых углеводов	90 (58,4)	60 (50,0)	30 (88,2)	-38,2	0,0006
	Недостаточное употребление свежих овощей, фруктов, зелени	101 (65,6)	78 (65,0)	23 (67,6)	-2,6	0,6

Продолжение таблицы 16

Параметр		Общая группа (n=154)	Мужчины (n=120)	Женщины (n=34)	Различие	р- уровень
Гиподинамия	«Сидячая» работа»	122 (79,2)	90 (75,0)	32 (94,1)	-19,1	0,04
	Отсутствие умеренных нагрузок	68 (44,2)	54 (45,0)	14 (41,1)	3,9	0,5
	Отсутствие интенсивных нагрузок	119 (77,3)	86 (71,7)	33 (100,0)	28,3	0,02
Психосоциальные факторы (тревога, депрессия)		38 (24,7)	30 (25,0)	8 (23,5)	1,5	0,99
Примечание – ** – (p<0,01), * (p<0,05) – статистическая достоверность различий по показателям с женщинами.						

Согласно отечественным данным максимальная распространенность ГХС и повышенного уровня ХС ЛНП наблюдается среди мужчин молодого возраста, гипергликемия натощак более характерна для женщин [22, 27]. В нашем исследовании прослеживается аналогичная тенденция в отношении показателей липидного спектра: более чем у половины мужчин (51,7%) выявлено повышение ОХС, у 44,1% мужчин отмечалось повышение ЛПНП. Статистически значимых различий в отношении частоты различных видов нарушения липидного профиля выявлено не было между группами. Также отсутствовали различия в отношении гипергликемии. В отношении гиперурикемии получены убедительные данные, которые также описаны во многих зарубежных и отечественных публикациях: гиперурикемия у мужчин встречалась чаще, чем у женщин. В нашем исследовании разница между группами составила 40%, $p=0,00001$.

Эксперты ВОЗ сообщают, мероприятия по предупреждению курения имеют неоспоримо положительный результат, который проявляется в снижение потребления табака в ряде экономически-развитых странах [7]. По данным ГНИЦПМ, за период с 2003 по 2013 г. распространенность курения у мужчин в РФ снизилась с 53,3 до 43,5%, т.е. на 18,4% [4]. Однако наибольшая частота курения продолжает регистрироваться среди лиц молодого возраста. В 2012-2013 гг. распространенность курения среди населения регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ в возрасте 25-64 года составляла $25,7 \pm 0,3\%$. У мужчин этот показатель был выше, чем у женщин: в среднем по стране $43,5 \pm 0,6\%$ vs $14,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$)]. В нашем исследовании частота курения также значительно преобладала среди мужчин, 45,0 vs 5,9%, $p < 0,00001$ [21].

По данным анкетирования у женщин чаще на 38,2% выявлялось чрезмерное употребление продуктов содержащих простые углеводы и жиры, а мужчин чаще на 24,1% избыточное потребление поваренной соли по сравнению с женщинами. Кроме того, при анализе физической активности установлено, что у женщин отмечались крайне высокие показатели гиподинамии, в отношении «сидячей» работы и отсутствие интенсивных физических нагрузок имелись статистически значимые различия в сравнении с группой мужчин.

Несмотря на то, что у женщин чаще отмечались случаи чрезмерного употребления простых углеводов и жиров в ежедневном рационе на фоне низкой физической активности, между мужчинами и женщинами показатели встречаемости АО были сопоставимыми. В рамках проведенного исследования, как уже упоминалось ранее, у мужчин чаще выявлялись основные кардиоваскулярные факторы риска (избыточный вес, курение, гиперурикемия). С одной стороны ожидаемо, что в исследовании мужчин с ВНАД и АГ оказалось больше чем женщин (79,4 vs 20,6%), однако стоит принять во внимание средний возраст женщин с АГ: он оказался выше, чем у мужчин ($p=0,0002$). Данное наблюдение согласуется с результатами многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, которое продемонстрировало: в молодом возрасте распространенность АГ выше среди мужчин, и, напротив, в более зрелом возрасте гипертония начинает преобладать среди женщин [2]. Существует научное мнение, у женщин в молодом возрасте имеется более низкая распространенность сердечно-сосудистой патологии, что обусловлено механизмами эндогенного действия эстрогенов на альфа- и бета-эстрогеновые рецепторы. Альфа-рецепторы локализованы в эндотелиальных клетках (в ядре и на мембране клетки), бета-рецепторы располагаются на поверхности гладкомышечных клеток. При действии эстрогенов осуществляется индукция синтеза оксида азота, который обладает сосудорасширяющим, антиагрегационным и антипролиферативным действием. Эстрогены обладают антиоксидантными свойствами, и также могут увеличивать время жизни оксида азота, тем самым увеличивая время сосудорасширяющего действия. Сосудорасширяющее действие эстрогенов обусловлено прямым действием на гладкомышечные клетки за счет ингибирования активности ангиотензинпревращающего фермента и уменьшение сосудосуживающего действия катехоламинов. Кардиопротективный эффект эстрогенов реализуется через ингибирование перекисного окисления липидов, предупреждая повреждение эндотелия и инициирование процессов атерогенеза [29].

При сравнении частоты факторов риска в зависимости от уровня АД, выявлены более высокие показатели частоты ФР в группе АГ, для некоторых

получены статистически значимые различия. (таблица 17). Избыточный вес или ожирение встречались более чем у половины исследуемых с ВНАД (52,5%), из них ожирение у 22,0%. У пациентов с АГ частота избыточного веса и ожирения составила 76,8%, с долей ожирения – 36,8%. При сравнении групп ВНАД и АГ выявлены статистически значимые различия по частоте избыточного веса или ожирения, $p=0,002$.

Таблица 17 – Частота кардиоваскулярных факторов риска среди пациентов с ВНАД и АГ, n (%)

Факторы риска	ВНАД, (n=59)	АГ, (n=95)
Избыточный вес и ожирение	31 (52,5)	73 (76,8)**
Ожирение	13 (22,0)	35 (36,8)
Абдоминальное ожирение	14 (23,7)	19 (20,0)
Курение	14 (23,7)	42 (44,2)
Ранний семейный анамнез	28 (47,5)	60 (63,2)
Примечание – ** – ($p<0,01$) – статистическая значимость различий с группой ВНАД.		

Абдоминальное ожирение диагностировано у 23,7% обследованных с ВНАД, и у 20,0% пациентов с АГ, $p=0,90$. Подчеркивая лидирующую позицию ожирения в структуре модифицируемых ФР, следует отметить что частота ожирения у лиц с ВНАД составила 22%, с АГ 37%, что согласуется с данными крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (у обследованных с ВНАД – 28%, с АГ – 41%) [14].

Между группами ВНАД и АГ имелись следующие различия в липидном спектре (таблица 18): гиперхолестеринемия в 2,1 раза чаще встречались среди лиц с АГ, других различий липидного спектра выявлено не было. В группе АГ гиперурикемия в 1,7 раз встречалась чаще, чем в группе пациентов с ВНАД (30,6% vs 50,5%, $p=0,027$).

Таблица 18 – Частота метаболических нарушений у пациентов с ВНАД и АГ, %

Фактор риска	ВНАД, (n=59)	АГ, (n=95)
Повышение ОХС	17 (28,8)	57 (60,0)**
Повышение ХС ЛПНП	18 (30,5)	49 (51,6)
Снижение ХС ЛПВП	10 (16,9)	10 (10,5)
Повышение ТГ	17 (28,8)	42 (44,2)
Гипергликемия	16 (27,1)	25 (26,3)
Повышение мочевой кислоты	18 (30,5)	48 (50,5)*
Примечание – ** – ($p < 0,01$) – статистическая достоверность различий по показателям с ВНАД.		

При сравнительном анализе групп ВНАД и АГ по среднему уровню метаболических показателей (таблица 19) установлено, пациенты с АГ имели статистически значимо более высокий уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, ТГ и уровня мочевой кислоты, более низкий уровень ХС ЛПВП.

Таблица 19 – Средние значения метаболических показателей между группами ВНАД и АГ, ммоль/л (М [95%ДИ])

Фактор риска	ВНАД, (n=59)	АГ, (n=95)	Различие	р-уровень
ОХС	4,8 [4,2; 5,4]	5,3 [4,5; 6,4]*	0,7 [0,3; 1,1]	<0,001
ХС ЛПНП	2,7 [2,2; 3]	3,1 [2,5; 3,7]**	0,4 [0,1; 0,7]	0,004
ХС ЛПВП	1,5 [1,17; 1,87]	1,3 [1,1; 1,6]*	-0,1 [-0,3; -0,02]	0,027
ТГ	1,3 [0,8; 1,7]	1,6 [1,2; 2,2]**	0,4 [0,2; 0,6]	<0,001
Глюкоза крови	5,13 [4,9; 5,6]	5,3 [4,9; 5,6]	0,1 [-0,1; 0,2]	0,4

Продолжение таблицы 19

Фактор риска	ВНАД, (n=59)	АГ, (n=95)	Различие	р- уровень
Мочевая кислота	274,7 [239,9; 362,8]	356 [294,4; 393,5]*	55,4 [8,8; 97,5]	0,022
Примечание – ** – ($p < 0,01$); * – ($p < 0,05$) – статистически значимые различия по средним значениям с ВНАД.				

В группе ВНАД курение выявлено у 23,7%, со средним ИКЧ=7,5. У пациентов с АГ данный фактор риска отмечался у 44,2%, при этом ИКЧ=6,4±1,7. Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте курения выявлено не было, $p=0,01$.

Ранний наследственный анамнез по ССЗ отмечен у 28 (47,5%) лиц с ВНАД и у 60 (63,2%) пациентов с АГ, $p=0,4$ (таблица 17).

Статистически достоверных различий по частоте встречаемости пищевых факторов и нерегулярного питания в зависимости от пола и от уровня АД (между группами ВНАД и АГ) получено не было.

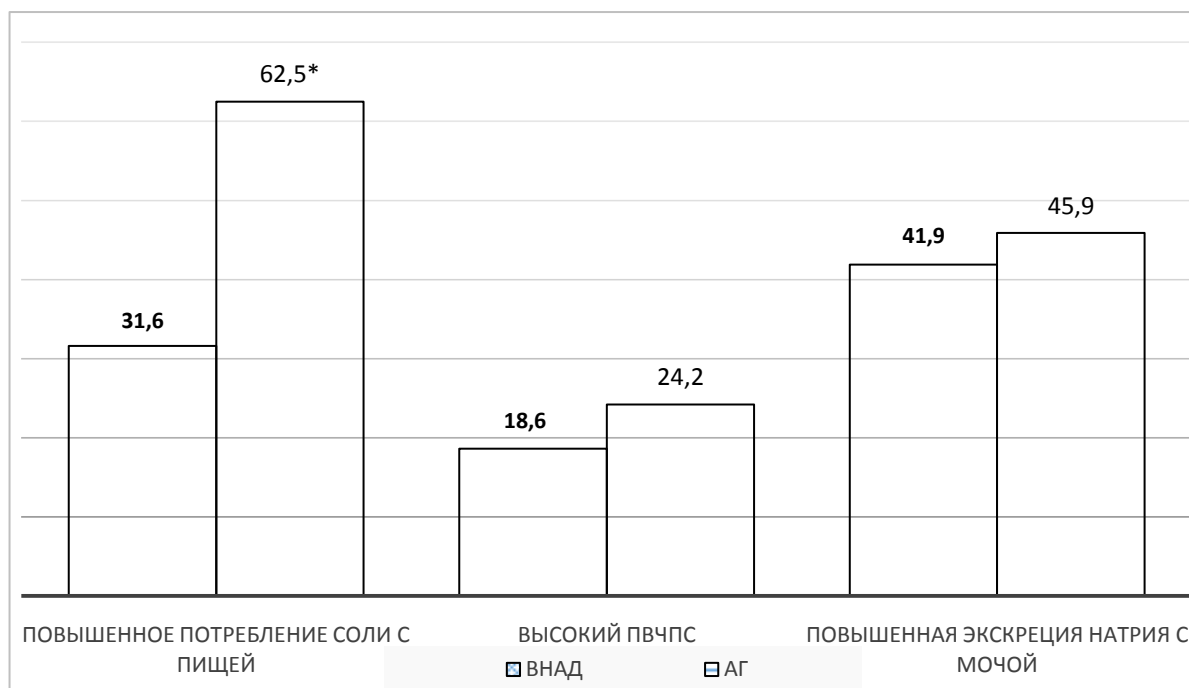
Частота чрезмерного употребления поваренной соли в группе с ВНАД была в 2 раза ниже, чем в группе с АГ (19 (31,6%) vs 59(62,5)%, $p=0,003$). Пациенты имели сопоставимые показатели по низкому и высокому ПВЧПС в группах АГ и ВНАД, лиц с умеренным ПВЧПС в группе АГ было выявлено в 2,3 раза больше, ($\chi^2=6,4$, $p=0,012$) – таблица 20.

При сравнении средних величин ПВЧПС, в группе ВНАД данный показатель соответствовал концентрации 0,04% хлорида натрия, а в группе АГ – 0,02% хлорида натрия, статистически достоверных различий не выявлено между группами, $p=0,9$.

Таблица 20 – Уровень вкусового порога чувствительности к поваренной соли в группе ВНАД и АГ, %

Уровень ПВЧПС	ВНАД, (n=59)	АГ, (n=95)
Низкий ПВЧПС	40 (67,8)	53 (55,8)
Умеренный ПВЧПС	8 (13,5)	30 (31,6)*
Высокий ПВЧПС	11 (18,6)	23 (24,2)
Примечание – * – ($p<0,05$) – статистически значимые различия по средним значениям с ВНАД.		

Данные анкетирования, показатели ВПЧПС и уровень экскреции натрия с мочой были сопоставлены между собой в группах ВНАД и АГ (рисунок 6).



Примечание – * ($p<0,05$) – статистически значимые различия между группами ВНАД и АГ.

Рисунок 6 – Частота повышенного потребления поваренной соли, ПВЧПС, повышенной экскреции натрия с мочой, %

Несмотря на более низкую частоту избыточного потребления соли с пищей в группе ВНАД по данным анкетирования, показатели высокого ПВЧПС

и повышенной суточной экскреции натрия с мочой были сопоставимы между группами ВНАД и АГ. Средние показатели суточной экскреции натрия с мочой в группе ВНАД составили 132 [107; 223] ммоль/л, в группе с АГ – 213 [148,5; 286,3], статистически достоверные различия также отсутствовали, $p=0,25$.

Выявленная частота гиподинамии у обследованных лиц не имела статистически значимых различий в зависимости от пола.

Частота показателей гиподинамии у пациентов с ВНАД и АГ представлена в таблице 21. У пациентов с ВНАД «сидячая работа» отмечалась у подавляющего большинства пациентов (91,5%), с разницей на 14,0% по сравнению с группой АГ, $p=0,004$. По остальным показателям гиподинамии статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

Таблица 21 – Частота гиподинамии среди обследованных пациентов с ВНАД и АГ, n (%)

Факторы гиподинамии	ВНАД, (n=59)	АГ, (n=95)
Нахождение в положении сидя более 5 часов в день	54 (91,5)	68 (71,5)*
Отсутствие умеренных физических нагрузок	30 (50,8)	38 (40,0)
Отсутствие интенсивных физических нагрузок	29 (49,2)	57 (60,0)
Примечание – * – ($p<0,05$) – статистически значимые различия с ВНАД.		

Субклинический уровень тревоги встречался у 22 (18,3%) мужчин, и у 9 (26,4%) женщин, $p=0,08$. Согласно результатам, женщин с клинически выраженным уровнем тревоги, субклиническим/клиническим уровнем депрессии не было выявлено. Между группами ВНАД и АГ отмечались сопоставимые показатели частоты субклинического и клинически выраженного уровня тревоги (таблица 22). У пациентов с АГ субклинический уровень депрессии выявлен у 8,4% обследуемых, в группе с ВНАД пациентов с указанным состоянием выявлено не было, $\chi^2=5,2$, $p=0,023$.

Таблица 22 – Показатели психологического статуса пациентов с ВНАД и АГ, n (%)

Показатель	ВНАД, (n=59)	АГ, (n=95)
Субклинический уровень тревоги	12 (20,3)	19 (20,0)
Клинический уровень тревоги	3 (5,1)	4 (4,2)
Субклинический уровень депрессии	0	8 (8,4)*
Клинический уровень депрессии	0	0

Клинически выраженной депрессии не было выявлено среди пациентов с ВНАД и АГ.

* * *

Таким образом, анализ факторов риска продемонстрировал достаточно высокую их частоту у пациентов молодого возраста. У 67 (43,5%) обследованных пациентов выявлено сочетание 2-3 факторов риска.

Полученные данные демонстрируют, что пациенты с ВНАД имеют сопоставимую частоту большинства метаболических факторов, справедливо предположить, что ВНАД характеризуется не только гемодинамическими параметрами, но и является кардиометаболическим состоянием.

У пациентов с ВНАД и АГ отмечалась высокая частота различных типов нарушения сбалансированности питания и высокая частота гиподинамии. При сравнении группы ВНАД и АГ были сопоставимы по частоте поведенческих факторов.

Среди психосоциальных факторов обращает на себя внимание сопоставимый уровень тревоги у пациентов с ВНАД и АГ. Данное наблюдение подчеркивает значимость диагностики данного состояния. С одной стороны, депрессия является фактором, выявленным только при АГ и, возможно, способствующий трансформации ВНАД в АГ. С другой стороны расстройства психологического статуса могут снижать эффективность проводимых профилактических мероприятий. В связи с чем, своевременная диагностика и лечение тревожно-депрессивных состояний позволит не только повысить приверженность к профилактике, но и предупредить развитие ССЗ.

Глава 4

ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В нашем исследовании, среди пациентов, отнесенных к группе ВНАД по уровню офисного АД, у 7,8% (4 пациентов) выявлена маскированная форма АГ. Эти пациенты были отнесены к группе АГ. У 10,8% (7 пациентов) выявлена гипертония белого халата – при сопоставлении данных офисного измерения АД и дневников самоконтроля АД в домашних условиях, параметров СМАД. Учитывая относительно небольшой процент случаев маскированной АГ и АГ белого халата среди обследованных пациентов, судить о гендерных различиях не представилось возможным.

Согласно современным клиническим рекомендациям, для установления диагноза АГ необходимо использовать показатели офисного и внеофисного измерения АД. Современное программное обеспечение, установленное на оборудовании для суточного мониторирования АД, позволяет неинвазивным методом одновременно проводить оценку и анализ параметров суточного профиля периферического и центрального артериального давления.

Средние показатели офисного АД (таблица 23) у пациентов с ВНАД были достоверно выше по сравнению с группой АГ: САД на 15 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и ДАД на 10 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Изолированная систолическая артериальная гипертония по плечевому АД была выявлена у 11 (11,6%) пациентов, у остальных имелась систоло-диастолическая АГ.

По показателям центрального АД (САД более 125 мм рт. ст., при ДАД составляли 90 мм рт. ст.) систолическая изолированная АГ имелась у 19,1% (12 пациентов). Изолированная диастолическая гипертензия на аорте выявлена у 9,5% (6 пациентов).

Таблица 23 – Показатели офисного АД у обследованных больных, М [95%ДИ]

Показатель	ВНАД (n=59)	АГ (n=95)	U-критерий Манна-Уитни	
			различие [95% ДИ]	p-уровень
САД офисное, мм рт. ст. Me [95%ДИ] M±δ	130[120;134] 128,79±9,32	140[140;150] 143,59±14,28	15 [10; 20]	<0,001
ДАД офисное, мм рт. ст. Me [95%ДИ] M±δ	80[80;87] 83,25±7,32	90[85;100] 90,51±9,17	10 [5; 10]	<0,001

По данным суточного мониторингирования показатели АД за 24 часа у пациентов с ВНАД составили – 115 [109; 120] и 67 [64; 70] мм рт. ст. для показателей систолического и диастолического АД соответственно. Цифры среднедневного САД составили 124 [118; 127] мм рт.ст, среднедневного ДАД – 71 [68; 74] мм рт. ст., средненочного САД – 106 [101; 113], ДАД – 63 [60; 67].

Показатели среднесуточного периферического и центрального АД (таблица 24) у пациентов обследованных групп различались. Лица с ВНАД имели меньшие значения среднедневного и средненочного периферического САД, а также среднедневного и средненочного центрального САД по сравнению с показателями в группе АГ. Аналогично САД, у пациентов с ВНАД регистрировались меньшие значения периферического ДАД по сравнению с группой АГ. В среднем, разница между САД на плечевой артерии и аорте составляла 12 [9; 14] мм рт. ст. у пациентов с ВНАД, в группе АГ данный показатель составил – 11 [7; 17] мм рт. ст., $p=0,34$. Разница между периферическим и центральным САД более 20 мм рт. ст. не выявлена у пациентов с ВНАД, выявлена у 9,0% пациентов с АГ, $p=0,04$

Таблица 24 – Показатели суточного мониторинга периферического и центрального АД, М [95%ДИ]

Параметры АД, мм рт. ст.		ВНАД (n=59)	АГ (n=95)	U-критерий Манна-Уитни	
				различие [95% ДИ]	p- уровень
Среднее дневное	САД	124 [117,5; 127]	134,5 [128; 141,25]		
	плеч.	121,78±7,6	134,54±11,14	12 [8; 17]	<0,001
	ДАД	71 [68; 74,5]	83 [76; 88,25]		
	плеч.	71,3±5,72	82,12±10,38	11 [7; 15]	<0,001
	САД	107,5 [105,25; 111,75]	120,5 [116; 125,25]		
	аорт.	107,71±5,18	121,91±10,69	12 [8; 18]	<0,001
Среднее ночное	САД	106 [101; 112,5]	117 [111,5; 124]		
	плеч.	106,74±6,53	118,6±10,7	11 [7; 15]	<0,001
	ДАД	63 [59,5; 66,5]	70,5 [63,75; 75,25]		
	плеч.	62,11±5,32	70,29±9,94	8 [4; 11]	<0,001
	САД	96 [93,25; 98]	107 [104,25; 112]		
	аорт.	96,21±3,81	109,73±10,3	12 [8; 16]	<0,001
Примечание – САД – систолическое артериальное давление, плеч – на плечевой артерии, аорт – на аорте; ДАД – диастолическое артериальное давление.					

Оценена эффективность физиологического ночного снижения АД (таблица 25). Установлено, что по периферическому АД в группе ВНАД число дипперов на 24,5% было больше, чем в группе АГ по САД ($p=0,038$). Нон-дипперный профиль по САД на плечевой артерии в 2 раза чаще отмечался в группе АГ, чем в группе ВНАД ($p=0,03$). По снижению ДАД различий не было выявлено между группами в отношении дипперного и нон-дипперного типа. Другие типы суточных кривых центрального АД встречались с сопоставимой частотой.

Таблица 25 – Распределение пациентов в зависимости от суточного индекса, n (%)

Тип суточной кривой		Дипперы	Нон-дипперы	Найт-пикеры	Овер-дипперы
ВНАД (n=59)	САД плеч.	48 (81,3)	11 (18,6)	0	0
	ДАД плеч.	33 (55,9)	18 (30,5)	8 (13,5)	0
	САД аорт.	39 (66,1)+	26 (44,1)+	0	0
АГ (n=95)	САД плеч.	54 (56,8)*	35 (36,8)*	6 (6,3)	2
	ДАД плеч.	60 (63,3)	25 (26,3)	10 (10,5)	2
	САД аорт.	52 (54,7)	43 (45,3)	0	0
Примечание – СИ – суточный индекс; * – ($p<0,05$) – статистически значимые различия с группой АГ; + ($p<0,05$) – статистически значимые различия (внутригрупповое сравнение по СИ на плечевой артерии и на аорте).					

По степени снижения САД в аорте между группами ВНАД и АГ не выявлены статистически значимые различия по типам СИ. По степени снижения ДАД в группе АГ отмечался более благоприятный профиль, чем в группе ВНАД, среди гипертоников дипперов по ДАД ао было больше на 22,8% ($p=0,04$).

Проведено внутригрупповое сопоставление степени снижения показателей АД на уровне плечевой артерии и аорты. Так, в группе ВНАД на 15,2% ($p<0,05$) уменьшилось число дипперов при оценке по центральному в отличие от периферического показателя. Между степенью снижения ДАД на плече и на аорте существенных изменений не выявлено. В группе АГ, напротив, отличий по суточному индексу периферического и центрального САД не выявлено, но установлено более эффективное снижение ДАД на аорте и, соответственно, увеличение на 18,5% ($p<0,05$) случаев дипперного типа среди гипертоников.

Изучены параметры центрального АД при СМАД, косвенно отражающие состояние сосудистой стенки у пациентов с ВНАД и АГ. Полученные результаты приведены в таблице 26. У лиц молодого возраста из-за имеющегося физиологического градиента жесткости между артериями периферического

и центрального типа, индекс аугментации имеет отрицательное значение [171]. В случае высокой ригидности и/или повышенной амплитуды отраженной волны величина AI_x становится положительной. В нашем исследовании у обследованных пациентов обеих групп данный показатель был отрицательным и сопоставимым между группами. Индекс аугментации приведенный к ЧСС, отражающий косвенные проявления ремоделирования сосудистой стенки в артериях центрального типа, между группами также не различался. Лица с АГ имели более высокие на 7 мм рт. ст. ($p=0,024$) значения пульсового АД аорты по сравнению с группой ВНАД.

Таблица 26 – Показатели ригидности сосудистой стенки по данным суточного мониторинга, М [95% ДИ]

Показатели центрального АД	ВНАД (n=59)	АГ (n=95)	U-критерий Манна-Уитни	
			различие [95% ДИ]	p- уровень
Пульсовое АД аорты, мм рт. ст.	33 [30,25; 35] 32,36±4,22	40 [32; 45,5] 41,39±16,21	7 [1; 12]	0,024
Индекс аугментации приведенный к ЧСС	-3 [-10; 4] -2,57±8,52	-4 [-6; 1] -3,08±8,13	-1 [-10; 8]	0,874
Индекс амплификации приведенный к ЧСС	146 [140,25; 148] 143,21±5,67	142 [139; 144,5] 141,58±4,61	-2 [-6; 2]	0,265

В рамках исследования произведен расчет средних показателей АД у пациентов молодого возраста в зависимости от кардиоваскулярных факторов риска и поражения органов-мишеней (таблица 27).

Таблица 27 – Средние показатели артериального давления у пациентов в зависимости от наличия факторов риска (мм рт. ст.), М [95% ДИ]

Градация фактора риска	Офисн. САД	Офисн. ДАД	САДплеч 24ч.	ДАДплеч 24ч.	САДао 24 ч.	ДАД ао 24ч.
Избыточный вес или ожирение (n=102)	142* [138;147]	89 [87;93]	134* [132;138]	80 [76;84]	122* [120;124]	82 [80;84]
Нормальный вес (n=49)	132 [127;136]	85 [80;89]	124 [120;127]	74 [71;78]	108 [105;109]	78 [76;79]
Абдоминальное ожирение (n=31)	144* [142;147]	89 [82;97]	133 [127;140]	78 [75;92]	120* [117;126]	81 [79;86]
Нормальный показатель ОТ (n=61)	136 [132;137]	87 [80;92]	128 [123;134]	78 [70;84]	114 [108;117]	79 [70;84]
Гиперурикемия (n=29)	142* [136;147]	89 [83;96]	136* [130;144]	83 [80;89]	116 [110;123]	77 [70;83]
Нет гиперурикемии (n=39)	134 [123;139]	86 [80;94]	125 [118;129]	83 [75;86]	112 [107;117]	81 [77;87]
Примечание – * – ($p<0,05$) – статистически значимые различия между группами в зависимости от наличия ФР; ** – ($p<0,001$) – статистически значимые различия между группами в зависимости от наличия ФР.						

Так, пациенты с избыточным весом имели более высокие цифры офисного САД, среднесуточного САД на плечевой артерии, и среднесуточного САД на аорте (на 7,0%, 7,5% и 11,5% соответственно, $p<0,05$). Группа пациентов с АО имели более высокие показатели офисного САД и среднесуточного САД на аорте на 5,6% и 5,0% соответственно, $p<0,05$. Более высокие цифры офисного САД и

У пациентов с ГЛЖ, в отличие от лиц не имеющих этого поражения органов-мишеней, отмечались более высокие цифры офисного АД на 6,3% ($p<0,05$), в то время как среднесуточные показатели периферического и центрального САД не имели статистически значимых различий. Однако у пациентов с увеличением/нормальным ЛП гемодинамические различия касались и офисного САД и среднесуточного САД на аорте (были выше при дилатации ЛП на 7,0 % и 9,2% соответственно, $p<0,05$). В зависимости от величины СКФ какие-либо различия по показателям офисного АД, периферического и центрального АД не обнаружены.

Результаты исследования продемонстрировали, у лиц молодого возраста рутинное измерение систолического АД на плечевой артерии не должно заменять оценку показателей центрального АД. Мониторирование периферического и центрального АД в группе ВНАД показало более эффективное снижение периферического САД, в группе АГ отмечалась синхронная динамика снижения как периферического, так и ЦАД. Клиническое значение (связь с поражением органов мишеней) выявленных различий в типе суточной кривой периферического и ЦАД у лиц молодого возраста следует уточнять.

Лица обеих групп с избыточной массой тела и ожирением имеют большее САД офисное и суточное (периферическое и центральное). Бессимптомная гиперурикемия сочеталась с большим значением САД офисного и суточного (периферического).

Глава 5

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И НЕЛЕЧЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

5.1 Состояние почек у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией

По данным мета-анализа 7 когортных исследований с включением 261 264 пациентов старше 18 лет установлено, что у лиц с предгипертонией риск развития ХБП в 2 раза выше, чем у лиц с оптимальным АД [32]. Хроническая болезнь почек, в частности выявление $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ является мощным предиктором терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений [19, 123]. В рамках гемодинамической концепции повреждения почек при повышении АД особое значение имеет гиперперфузия и как следствие гиперфльтрация. Клубочковая гиперфльтрация в течение длительного периода времени может привести к дальнейшему снижению СКФ и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликованы данные о связи между почечной гиперперфузией с ожирением у пациентов с АГ [33]. У пациентов с метаболическим синдромом или ожирением жировой тканью помимо резистина, лептина, интерлейкин-6 еще синтезируются воспалительные адипоцитокينات и компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность приводит к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу. Кроме того, имеются данные, указывающие на наличие взаимосвязи между гиперфльтрацией и повышенной реабсорбции натрия при ожирении [164]. Таким образом, гиперфльтрацию, возникающую при повышенном АД и ожирении, относят не только к адаптивным механизмам, но к «обратимой стадии» кардио-ренального континуума.

В нашем исследовании клинически значимое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² не выявлено, снижение СКФ Кре (СКФ по креатинину) 89-60 мл/мин/1,73м², классифицируемое как легкое снижение почечной функции, имелось у 54 (35,1%) пациентов, у остальных 84 (54,5%) пациентов фильтрационная функция почек при расчете по креатинину было нормальной. Гиперфильтрационные изменения, при которых СКФ Кре > 115 мл/мин/1,73м², были диагностированы у 16 (10,4%) обследованных, средний показатель составил 119 мл/мин/1,73м² [118;122].

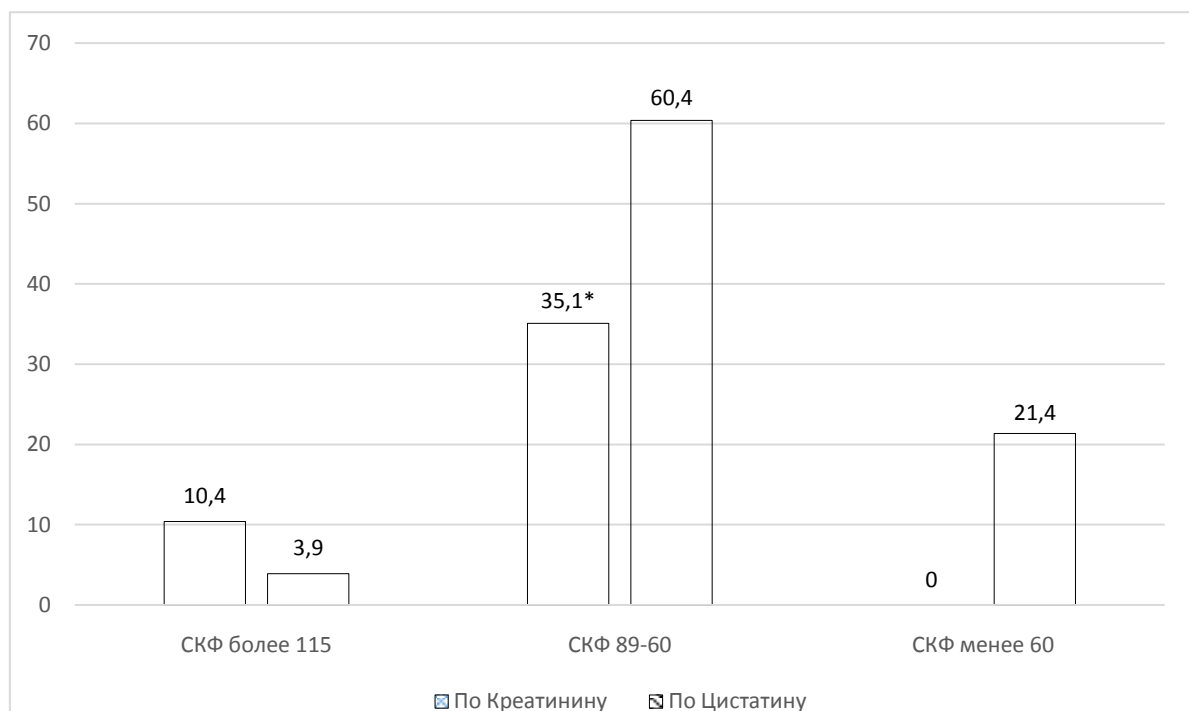
У 55,4% пациентов гиперфильтрация сочеталась с ожирением, рассчитанным по ИМТ, у 31,3% - с АО. Выявлены статистически значимые различия, отражающие более высокую частоту ожирения по ИМТ и АО у лиц с гиперфильтрацией (в 1,6 раз, $p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно).

В настоящее время гиперфильтрация не относится к поражению органов мишеней при АГ, в исследовании HARVEST показано, что практически 50% людей с гиперфильтрацией не нуждались в медикаментозном лечении АГ [70, 88]. Однако учитывая то, что гиперфильтрация ведет к МАУ, и является маркером метаболического риска, для уменьшения внутриклубочковой гипертензии, данное состояние стоит рассматривать в качестве терапевтической мишени у пациентов с повышенным АД и ожирением [59].

Научно-практический интерес к цистатину С не ограничивается лишь его высокой чувствительностью к поражению почек. Проспективные эпидемиологические исследования демонстрируют тесную связь между циркулирующим цистатином С и риском ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и сердечной недостаточности [64, 65]. Эта ассоциация также присутствует у пациентов и с субклиническим атеросклерозом [63] и у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [42, 62, 66] и не зависит от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и функции почек, определяемой формулами на основе измерений креатинина [501, 60, 64, 142, 158]. Цистатин С (кодируемый CST3 на 20p11.21) является мощным ингибитором цистеиновой протеазы, который играет плейотропную роль

в патофизиологии сосудов человека, в частности регулирует катепсины S и K. Катепсины сверхэкспрессируются в атеросклеротических и аневризматических поражениях человека, что приводит к образованию склонных к разрыву бляшек за счет разрушения внеклеточного матрикса. Согласно результатам крупного мета-анализа с включением 16 проспективных когорт ($n=76\,481$) с 37 126 показателями цистатина C и дополнением генетических данных из 43 исследований ($n=252\,216$) с 63 292 случаями сердечно-сосудистых заболеваний не было установлена этиологическая роль Цистатина C в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [61]. Более того, анализ наследственности показывает, что концентрации цистатина C и ССЗ имеют общий полигенный фон [56]. Именно поэтому с позиции клинического подхода, цистатин C следует рассматривать в качестве доступного и высокочувствительного маркера бессимптомного поражения почек и высокого сердечно-сосудистого риска, а не как терапевтическую мишень.

При расчёте СКФ по Цистатину C выявлено другое распределение пациентов в зависимости от состояния почечной функции, что вероятно может быть объяснимо более высокой чувствительностью данного маркера к нарушению почечной функции (рисунок 7) [46, 58]. Лиц с незначительно сниженной почечной функцией (СКФ 89-60 мл/мин/1,73м²) выявлено на 25,3% больше, чем при расчете по креатинину ($p=0,003$). При расчете СКФ по цистатину C у 21,4% пациентов выявлено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Данную категорию, в основном составили лица (57,1%), у которых СКФ при расчете по креатинину была в пределах нормальных показателей (90-114 мл/мин/1,73м²), в меньшей степени (14,3%) у которых СКФ соответствовала гиперфилтрационными изменениям. Гиперфилтрация по цистатину выявлена лишь у 3,9% пациентов.



Примечание – $p=0,003$ – достоверность различий с показателем по цистатину.

Рисунок 7 – Показатели СКФ у пациентов молодого возраста в общей группе

При сопоставлении показателей СКФ, а так же среднего уровня цистатина С среди мужчин и женщин статистически достоверных различий не получено.

При сравнении показателей группах ВНАД и АГ, СКФ по креатинину на уровне 89-60 мл/мин/1,73м² обнаружена с одинаковой частотой (32,2% vs 36,6%, $p=0,61$), показатели по гиперфильтрации также были сопоставимыми (15,3% vs 9,7, $p=0,26$) – таблица 29. Средние значения уровня креатинина в группе ВНАД – 86 [77; 93,5], в группе АГ – 87 [79; 95], $p=0,49$.

У лиц с АГ выявлено практически в 5,9 раза больше случаев снижения СКФ Цист менее 60 мл/мин/1,73м², чем в группе ВНАД ($p=0,001$) (таблица 29), а средние значения Цистатина С были сопоставимы между указанными группами. Так, в группе ВНАД средний показатель Цистатина С составил 1072,8 [949,4; 1139,3] нг/мл, в группе АГ 1176,8 [1004,8; 1495,2] нг/мл, $p=0,13$. Что еще раз подчеркивает необходимость оценки почечной функции путем расчета СКФ, а не по абсолютным показателям маркера. Следует обратить внимание, что анализ СКФ по креатинину не выявил различий между обсуждаемыми группами.

Таблица 29 – Частота показателей, отражающих состояние почек, у обследованных пациентов в группах ВНАД и АГ, n (%)

Параметр		ВНАД (n=59)	АГ (n=95)	p-уровень
СКФ Креатинин, мл/мин/1,73 м ²	более 115	9 (15,3)	7 (7,4)	p=0,12
	90-114	31 (52,5)	53 (55,8)	p=0,7
	89-60	19 (32,2)	35 (36,8)	p=0,56
	менее 60	–	–	
СКФ Цистатин, мл/мин/1,73 м ²	более 115	–	6 (6,3)	p=0,06
	90-114	20 (33,9)	3 (3,2)*	p<0,001
	89-60	36 (61,0)	57 (60,0)	p=0,9
	менее 60	3 (5,1)	29 (30,5)*	p<0,001
Микроальбуминурия 30-300 мг/сутки		–	4 (4,2)	p=0,11
Примечание – * – (p<0,001) – статистически значимые различия с ВНАД.				

Микроальбуминурия возникает вследствие эндотелиальной дисфункции, повышенной проницаемости сосудов и структурных изменений почечных клубочков в условиях нарушения почечной гемодинамики [3]. Ранее проведенные клинические исследования показали, что микроальбуминурия тесно ассоциирована с метаболическим синдромом. Большой вклад в развитие МАУ привносит АГ, у женщин показатель ОШ=3,34 при 95% ДИ 2,45, 4,55, у мужчин ОШ=2,51; 95% ДИ 1,63, 3,86 [127]. По данным популяционного регистра NHANES III, МАУ была выявлена у 7,8% женщин и у 5,0% мужчин с предгипертонией, в исследовании, проведенном в Китае с включением 3 300 пациентов, МАУ выявлена у 6,8% предгипертоников. В нашем исследовании микроальбуминурия выявлена у 4,2 % среди лиц с АГ, при ВНАД микроальбуминурии не была диагностирована.

5.2 Ремоделирование сердца у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией

Поскольку ремоделирование миокарда имеет важное прогностическое значение, в рамках исследования проведена количественная оценка структур сердца. Средние величины эхокардиографических показателей ЛЖ и ЛП приведена в таблице 30.

Таблица 30 – Эхокардиографические показатели у обследованных пациентов, М [95% ДИ]

Параметр	Общая группа	ВНАД	АГ	р-уровень
КСР, см	3,2 [2,9;3,5]	3,1 [2,9; 3,3]	3,2 [3; 3,6]	
		3,1±0,4	3,3±0,9	p=0,99
КСО, мл	40 [32,2; 48]	37,9 [32,2; 44]	41 [32,1; 52]	
		38±11,7	44±14,6*	p=0,003
КДР, см	5,1 [4,8;5,4]	5 [4,7; 5,2]	5,2 [4,9; 5,6]	
		4,9±0,4	5,2±0,6	p=0,99
КДО, мл	123,8 [107,5;141]	116,1 [101,3; 128,8]	129,5 [112; 147,5]	
		116±27,3	129,2±27,2*	p=0,005
ЛП, см	3,7 [3,5;4]	3,5 [3,3; 3,7]	3,8 [3,6;4,1]	
		3,5±0,4	3,8±0,4*	p=0,001
ФВ,%	67,4[64;70]	68 [64;70,8]	67 [64;70]	
		67,5±4,2	66,8±4,1	p=0,3
Примечание – * – (p<0,05) – статистически значимые различия с показателями ВНАД.				

Группы ВНАД и АГ сопоставлены по средним показателям линейных и объемных показателям ЛЖ во время систолы и диастолы. В группе АГ отмечались большие значения диаметра ЛП (на 7,9%, $p=0,001$), КСО (на 3,6%, $p=0,003$) и КДО (на 10,1%, $p=0,001$). Несмотря на имеющиеся статистически значимые различия между группами в отношении объемных показателей, средние значение ФВ ЛЖ между группами не отличались.

У 21,4% обследованных пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ выявлено увеличение КДО, при этом у мужчин чаще, чем у женщин ($p<0,001$). Увеличение КСР, КДР, КСО встречалось реже (таблица 31), данные нарушения были диагностированы только у мужчин.

При сравнении групп ВНАД и АГ установлено, что по частоте увеличения объемных и линейных размеров ЛЖ, показатели частоты были сопоставимы, статистически значимые различия не были выявлены (таблица 31).

Таблица 31 – Частота нарушений показателей ЛЖ и ЛП у обследуемых пациентов в группах ВНАД и АГ, n (%)

Параметр	ВНАД, n=59	АГ, n=95	p-уровень
Увеличение КСР	2 (3,4)	7 (7,1)	$p=0,02$
Увеличение КСО	3 (5,1)	13 (13,7)	$p=0,04$
Увеличение КДР	1 (1,7)	7 (7,4)	$p=0,03$
Увеличение КДО	10 (16,9)	23 (24,2)	$p=0,47$
Увеличение ЛП	9 (15,3)	28 (29,5)	$p=0,04$
Гипертрофия ЛЖ	7 (10,9)	27 (29,4)	$p=0,02$
Снижение ФВ	—	—	—

Увеличение размеров предсердий чаще всего связано с растяжением их стенок в результате повышенного давления наполнения. Существуют взаимосвязи между увеличением размера ЛП и развитием сердечно-сосудистых заболеваний (в частности фибрилляция предсердий) и неблагоприятных сердечно-сосудистых

исходов. Расширение ЛП отражает степень повышения давления в ЛП, является маркером тяжести и длительности диастолической дисфункции. В зарубежной литературе опубликованы данные, пациенты с ВНАД имеют более высокий риск развития фибрилляции предсердий в сравнении с нормотониками [116].

В рамках проведенного исследования у пациентов с АГ средняя величина размера ЛП была выше на 0,3 см ($p=0,001$), чем у пациентов ВНАД – таблица 30. В общей группе частота увеличения ЛП составила 24%. У пациентов с АГ увеличение ЛП встречалось в 1,9 раз чаще, чем у пациентов с ВНАД, $p=0,03$ (таблица 31).

По результатам мета-анализа 6 исследований с включением 60 949 участников (38 536 человек с оптимальным АД, 14 453 с предгипертонией и 7 960 человек с АГ), концентрическое ремоделирование ЛЖ преобладало над эксцентрической и концентрической ГЛЖ. По сравнению с нормотониками, группа предгипертонии демонстрировала более высокий риск концентрического ремоделирования ЛЖ (OR 1,89, CI 1,70-2,10, $p<0,001$), эксцентрической ГЛЖ (ОШ 1,65, ДИ 1,40-1,90, $p<0,001$) и концентрической ГЛЖ (ОШ 2,09, ДИ 1,50-3,00, $p<0,001$). В поперечном исследовании с включением 10 547 пациентов в возрасте старше 35 лет без ССЗ также были выявлены изменения геометрии левого желудочка в группе ВНАД, при этом эксцентрическая гипертрофия являлась основным типом ремоделирования миокарда ($p<0,001$) [85].

В исследования у 22,7% выявлена гипертрофия левого желудочка, из них у 68,6% имелась эксцентрическая ГЛЖ, у 31,4% – концентрическая ГЛЖ. У пациентов с ВНАД частота ГЛЖ составила 10,2%, в группе АГ – 29,4%, $p=0,02$.

Нами установлено, что среди пациентов молодого возраста преобладал эксцентрический тип ремоделирования миокарда, он выявлен у 15,6% пациентов (таблица 32). Далее по частоте выявления в убывающем порядке концентрическое ремоделирование у 9,7% и концентрическая ГЛЖ выявлена у 7,1%. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не было получено.

Сравнительный анализ частоты различных типов ремоделирования ЛЖ большую частоту (на 11,6%, $p=0,01$) концентрической ГЛЖ и ремоделирования (на 15,8%, $p=0,01$) при АГ по сравнению с ВНАД, в отношении эксцентрического ремоделирования ЛЖ группы были сопоставимы по частоте (таблица 32).

Таблица 32 – Частота ремоделирования миокарда левого желудочка у обследованных пациентов с ВНАД и АГ, n (%)

Тип геометрии ЛЖ	ВНАД (n=59)	АГ (n=95)	Различие	p-уровень
Концентрическое ремоделирование	–	15 (15,8)	15,8	$p=0,01$
Концентрическая ГЛЖ	–	11 (11,6)*	11,6	$p=0,01$
Эксцентрическая ГЛЖ	7 (10,2)	17 (17,8)	–	$p=0,3$
Примечание – * – ($p<0,05$) – статистически значимые различия с группой ВНАД.				

В литературе приводятся данные о развитии диастолической дисфункции у пациентов с предгипертонией [73]. В нашем исследовании, несмотря на выявленные изменения средних величин передне-заднего размера ЛП, у пациентов, принявших участие в данном исследовании, диастолической дисфункции по оценкам доплерометрии диагностировано не было.

5.3 Состояние сосудов у молодых пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертоний

Повышение АД тесно ассоциировано с сосудистым поражением, которое характеризуется диффузным атеросклеротическим процессом и повышением жесткости сосудистой стенки. В литературе приведены данные о том, что

жесткость сосудов возрастает практически линейно уже с 30 лет [115], во многом объясняя повышение риска осложнений с увеличением возраста.

По результатам проведенного исследования при оценке лодыжечно-плечевого индекса, у пациентов не было выявлено снижения данного показателя менее 0,9, что свидетельствовало об отсутствии гемодинамически значимых стенозов артерий. По данным ультразвукографического исследования сонных артерий не выявлено клинически значимых признаков атеросклероза, а ремоделирование сосудистой стенки во всех случаях было представлено увеличением толщины КИМ. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по толщине КИМ не было выявлено ($p=0,94$). У половины обследуемых выявлено увеличение СРПВ аорты, как косвенный признак жесткости сосудистой стенки, статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не установлено по данному показателю.

При сравнении групп ВНАД и АГ, частота утолщения КИМ была сопоставима между группами (таблица 33). Увеличением СРПВ, в группе АГ встречалось на 16,0% чаще, чем в группе ВНАД, $p=0,007$.

Таблица 33 – Частота ремоделирование сосудистой стенки у обследованных пациентов с ВНАД и АГ (%)

Параметр	ВНАД (n=56)	АГ (n=85)	Различие	p-уровень
Увеличение КИМ>0,9 мм	4 (6,8)	11 (11,6)	4	$p=0,4$
СРПВ более 10 м/с	21 (35,6)	49 (51,6)*	16,0	$p=0,007$
Примечание – * – ($p<0,05$) – статистически значимые различия с группой ВНАД.				

5.4 Поражения органов-мишеней у пациентов молодого возраста с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. Сочетанное повреждение органов-мишеней

В рамках исследования изучено субклиническое и клинически значимое поражение органов-мишеней у пациентов молодого возраста с различными фенотипами АГ. Как видно из таблицы 34, пациенты с ИСАГ по периферическому АД имели сопоставимое с СДАГ состояние органов-мишеней.

Таблица 34 – Признаки поражения органов-мишеней при изолированной систолической и систоло-диастолической АГ, n (%)

Категория пациентов	СКФ>115мл/мин	ГЛЖ	ТИМ>0,9мм	СРПВ>10м/с
ИСАГ (n=11)	2 (18,8)	4 (37,5)	1 (12,5)	5 (43,7)
СДАГ (n=84)	14 (16,5)	23 (27,8)	9 (11,4)	44 (53,1)
ВНАД (n=59)	9 (15,3)	6 (10,2)*	4 (6,7)	3 (5,1)

Согласно результатам проведенного исследования частота СКФ>115 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и утолщения ТИМ >0,9мм была сопоставима между группами ИСАГ, СДАГ и ВНАД. Частота ГЛЖ у лиц с ИСАГ была сопоставима с группой СДАГ, и отмечалась в 3,6 раз чаще, чем при ВНАД (37,5% vs 10,2%, $p=0,02$). Частота увеличения СРПВ>10м/с в 8,6 раз чаще отмечалась у пациентов с ИСАГ (43,7% vs 5,1%, $p<0,001$), была сопоставима с группой СДАГ.

Проведен анализ сочетания различных нарушений со стороны органов-мишеней у пациентов молодого возраста с ВНАД и нелеченной АГ (рисунок 8).

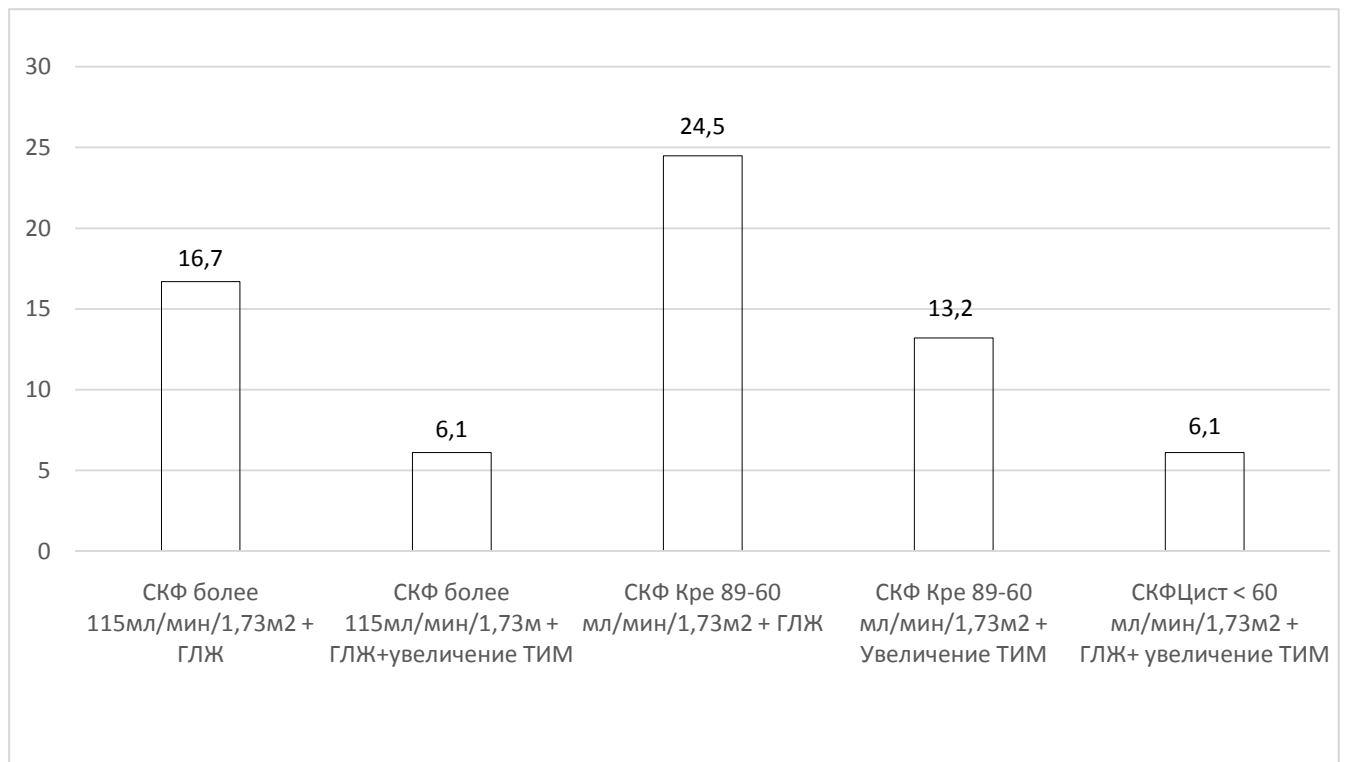


Рисунок 8 – Сочетание нарушений почечной функции
с кардиоваскулярным ремоделированием

У пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ чаще выявлялось сочетание СКФ 89-60 мл/ми/1,73м² с гипертрофией ЛЖ (24,5% обследованных), СКФ более 115 мл/мин/1,73м² в сочетании с гипертрофией ЛЖ (16,7% обследованных) и СКФ 89-60 мл/мин/1,73м² в сочетании с увеличением ТИМ (у 13,2% обследованных). У 6,1% выявлено одновременно снижения СКФЦист менее 60 мл/мин/1,73м² с гипертрофией ЛЖ и с увеличением ТИМ. У половины из этих пациентов указанные изменения сопровождались МАУ.

Между группами ВНАД и впервые выявленной АГ отмечались некоторые различия в зависимости от сочетаний нарушения почечной функции и поражением сердца, сосудистой стенки (таблица 35).

Как оказалось, сочетание гиперфильтрации и ГЛЖ, а также незначительного снижения СКФ с утолщением КИМ встречалось одинаково часто и в группе ВНАД и в группе АГ. Лиц с гиперфильтрацией и увеличение КИМ выявлено не было.

Таблица 35 – Нарушения почечной функции в сочетании с кардиоваскулярным ремоделированием в группах ВНАД и АГ, %

Маркеры поражения органов-мишеней	ВНАД n=59	АГ n=95	Различие	p-критерий
СКФ более 115 мл/мин/1,73м + ГЛЖ	7 (11,1)	21 (22,4)	11,3	p=0,9
СКФ более 115мл/мин/1,73м + увеличение КИМ	—	—	—	—
СКФ более 115мл/мин/1,73м + увеличение СРПВ	0	10 (10,8)*	10,8	p=0,01
СКФ 89-60 мл/мин/1,73м ² + ГЛЖ	3 (5,3)	34 (35,3)*	30	p<0,0001
СКФ 89-60 мл/мин/1,73м ² + увеличение КИМ	6 (10,5)	14 (14,7)	4,2	p=0,4
СКФ 89-60 мл/мин/1,73м ² + увеличение СРПВ	3 (5,3)	0*	-5,3	p=0,03
СКФ более 115мл/мин/1,73м + ГЛЖ+ увеличение КИМ	0	13 (13,7)*	13,7	p=0,003
СКФЦистС менее 60 мл/мин/1,73м ² + Гипертрофия ЛЖ+ увеличение ТИМ	0	10 (10)*	10	p=0,01

В группе АГ чаще отмечались гиперфльтрация/незначительное снижение СКФ с увеличением СРПВ. Наибольшая разница по частоте (на 30% в пользу группы АГ) отмечалась по сочетанию незначительного снижения СКФ с ГЛЖ, p<0,0001. Кроме того, только у пациентов с АГ были одновременно выявлены маркеры поражения почек, сердца и сосудов.

5.5 Уровень гормонов участвующих в регуляции артериального давления у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и нелеченой артериальной гипертензией

У обследованных пациентов с ВНАД и АГ был изучен уровень альдостерона сыворотки крови, средние значения в общей группе составили 140 [95; 195] пг/мл, для группы ВНАД 139 [106,8; 195,3] пг/мл, в группе АГ 124 [81; 148] пг/мл, $p=0,3$. Содержание уровня калия крови составило по группам 4,4 [4,2; 4,6] ммоль/л в группе ВНАД, 4,4 [4,1; 4,6] ммоль/л в группе АГ. Суточная экскреция калия с мочой в группе ВНАД составила 48,8 [32,7; 84,72] ммоль/сут, в группе АГ составила 57 [37; 84] ммоль/сут, $p=0,95$.

Учитывая данные зарубежных и отечественных исследований [5, 86, 125, 144, 178] о связи ожирения с повышенным уровнем альдостерона, проанализированы показатели уровня альдостерона в зависимости от метаболических факторов (таблица 36). У пациентов с ожирением уровень альдостерона был выше на 28 пг/мл, чем у пациентов с нормальным весом, $p=0,03$.

Согласно данным литературы, повышение уровня альдостерона способствует дисфункции адипоцитов висцеральной жировой ткани, формированию инсулинорезистентности и дислипидемии. Так, уже более 20 лет назад в работе Goodfriend et. al. [154] была показана роль гиперальдостеронизма в возникновении дислипидемии у лиц с ожирением. В нашем исследовании, у пациентов с гиперхолестеринемией уровень альдостерона был выше на 48 пг/мл, в сравнении с группой пациентов имеющих нормальный уровень холестерина крови, $p=0,018$. Кроме того, у обследованных пациентов, выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем альдостерона крови и повышением общего холестерина ($r=0,73$, $p=0,003$). Несмотря на имеющиеся данные, патофизиологические механизмы дислипидемии на фоне повышения уровня альдостерона изучены не достаточно.

Таблица 36 – Показатели альдостерона в зависимости от метаболических факторов риска

Метаболические факторы риска	Уровень альдостерона крови, пг/мл
Ожирение и/или избыточный вес	134 [104; 196]*
Нормальный вес	106 [94; 135,3]
Гиперхолестеринемия	142 [122,5; 202,5]*
Нет гиперхолестеринемии	94 [78,5; 96]
Гипергликемия	139 [112,3; 196,3]
Нет гипергликемии	134 [94,5; 166,8]
Гиперурикемия	97,5 [62; 97,5]
Нет Гиперурикемии	131 [95; 193]

Средние значения уровня ангиотензина II в общей группе составили 0,02 [0,00925; 0,043] пг/мл, для группы ВНАД 0,014 [0,006; 0,036] пг/мл, в группе АГ 0,022 [0,009; 0,04] пг/мл, $p=0,02$. Несмотря на то, что регуляция синтеза и секреции альдостерона осуществляется преимущественно ангиотензином II, в рамках нашего исследования корреляционной взаимосвязи между уровнем альдостерона и ангиотензина II в крови установлено не было среди лиц молодого возраста с ВНАД и АГ. Однако, при количественной оценке ангиотензина II у лиц с метаболическими факторами риска, установлена схожая тенденция, как при изучении уровня альдостерона (таблица 37): у пациентов с ожирением активность ангиотензина II была выше в сравнении с пациентами у которых ИМТ был в пределах нормальных показателей, разница составила 0,024 пг/мл, $p=0,021$. Корреляционный анализ показал статистически значимую взаимосвязь уровня ангиотензина II и гипергликемии у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ ($r=0,57$, $p=0,043$).

Таблица 37 – Показатели уровня ангиотензина II в зависимости от метаболических факторов риска, М [95% ДИ]

Метаболические факторы риска	Уровень ангиотензина II, пг/мл
Ожирение и/или избыточный вес	0,018 [0,0095; 0,024]*
Нормальный вес	0,042 [0,028; 0,071]
Гиперхолестеринемия	0,021 [0,014; 0,027]
Нет гиперхолестеринемии	0,028 [0,013; 0,052]
Гипергликемия	0,087 [0,076; 0,095]*
Нет гипергликемии	0,021 [0,009; 0,027]
Гиперурикемия	0,016 [0,015; 0,05]
Нет Гиперурикемии	0,05 [0,05; 0,086]

Таким образом, у лиц молодого возраста с ВНАД и АГ выявлены следующие признаки поражения органов-мишеней:

При расчете по креатинину снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² не было выявлено у обследованных пациентов. У 10,3% были диагностированы гиперфилтратационные изменения (СКФ Кре>115 мл/мин/1,73м²), частота этого феномена была сопоставима в группах (15,3% и 7,4% соответственно при ВНАД и АГ). При расчёте по Цистатину С имелось клинически значимое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² у 21,2% пациентов. Нормальная СКФцист определялась реже в 10 раз, а снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² выявлялись в 3,5 раза (p=0,002) чаще у лиц с АГ, по сравнению с ВНАД. Микроальбуминурия у лиц с ВНАД не была диагностирована, клинически значимый уровень был выявлен только у 4,0% в группе АГ.

Преобладает эксцентрический тип ремоделирования миокарда (у 15,6%), далее по частоте выявления в убывающем порядке концентрическое ремоделирование у 9,7% и концентрическая ГЛЖ выявлена у 7,1%. Признаки

ГЛЖ выявлены у 10,2% и 29,4% с ВНАД и АГ соответственно, $p=0,02$. Только среди пациентов с АГ имелся концентрический тип ГЛЖ.

Каждый второй (52,0%) обследованный пациент в возрасте младше 55 лет имеет увеличение каротидно-фemorальной СРПВ более 10 м/с. Артериальная ригидность выявлена в 2 раза ($p=0,001$) чаще в группе АГ по сравнению с ВНАД.

По результатам установлено, что уровень альдостерона был сопоставим в группах, уровень ангиотензина II был выше в группе АГ.

Пациенты молодого возраста с ИСАГ имели высокую частоту ГЛЖ (37,5%) и частоту увеличения СРПВ >10 м/с (43,7%). Частота СКФ >115 мл/мин/1,73м, ГЛЖ, утолщения ТИМ $>0,9$ мм, СРПВ более 10 м/с была сопоставима между группами ИСАГ и СДАГ.

Глава 6

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

С позиции кардиоваскулярного прогноза пациенты молодого возраста с ВНАД представляют собой неоднородную группу. Учитывая более высокие шансы развития АГ у этой категории пациентов, в практическом отношении важным является вопрос выявления предикторов трансформации ВНАД в АГ.

Путем построения однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные предикторы развития АГ (таблица 38). Среди гемодинамических переменных, повышение которых на 1 мм рт. ст. ассоциировалось с повышением шансов АГ, показатели суточного мониторингирования центрального АД: средненочное САД (в 2,06 [1,38; 4,47 раз) и среднедневное САД (в 1,4 [1,17; 1,83] раз), среднесуточное САД (в 1,55 [1,23; 2,31] раз) и пульсовое центральное давление (в 1,11 [1,02; 1,26] раз). С риском АГ было связано повышение офисного САД (в 1,49 [1,18; 2,32] раза) и ДАД (в 1,34 [1,13; 1,76] раза) и показателей мониторингирования АД на плечевой артерии: средненочное САД (в 1,2 [1,11; 1,32] раза), среднедневное САД (в 1,16 [1,09; 1,26] раза), средненочное ДАД (в 1,15 [1,07; 1,26] раза).

Среди факторов риска, увеличение которых было ассоциировано с риском АГ: повышение ХС ЛПОНП (ОШ 4,24 [1,63; 12,27]), триглицеридов (ОШ 2,02 [1,24; 3,46]), общего холестерина (ОШ 1,9 [1,35; 2,77]), ХС ЛПНП (ОШ 1,82 [1,2; 2,84]), стаж курения (ОШ 1,34 [1,11; 1,77]), индекс массы тела (ОШ 1,1 [1,03; 1,18]) и окружность талии (ОШ 1,05 [1,02; 1,08]), возраст (ОШ 1,09 [1,03; 1,15]).

Таблица 38 – Предикторы развития АГ

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Гемодинамические факторы		
Средненочное САД аорты, мм рт. ст.	2,06 [1,38; 4,47]	0,010
Среднесуточное САД аорты, мм рт. ст.	1,55 [1,23; 2,31]	0,004
Среднедневное САД аорты, мм рт. ст.	1,4 [1,17; 1,83]	0,002
ПАД аорты, мм рт. ст.	1,11 [1,02; 1,26]	0,046
САД офисное, мм рт. ст.	1,49 [1,18; 2,32]	0,014
ДАД офисное, мм рт. ст.	1,34 [1,13; 1,76]	0,006
Средненочное САД плечевое, мм рт. ст.	1,2 [1,11; 1,32]	<0,001
Среднедневное САД плечевое, мм рт. ст.	1,16 [1,09; 1,26]	<0,001
Средненочное ДАД плечевое, мм рт. ст.	1,15 [1,07; 1,26]	0,001
Факторы риска		
Ранний семейный кардиоваскулярный анамнез	8,55 [1,46;85,9]	0,032
Уровень ХС ЛПОНП, ммоль/л	4,24 [1,63; 12,27]	0,005
Уровень триглицеридов, ммоль/л	2,02 [1,24; 3,46]	0,007
Уровень общего холестерина, ммоль/л	1,9 [1,35; 2,77]	<0,001
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	1,82 [1,2; 2,84]	0,007
Стаж курения, годы	1,34 [1,11; 1,77]	0,011
Индекс массы тела, кг/м ²	1,1 [1,03; 1,18]	0,007
Окружность талии, см	1,05 [1,02; 1,08]	0,003
Структурные показатели органов-мишеней		
Наличие гипертрофии левого желудочка	3,25 [1,36; 8,69]	0,012
Размер левого предсердия, см	9,41 [3,37; 29,74]	<0,001
Толщина КИМ>0,9 мм	11,35 [1,58; 107,42]	0,023

Стандартизация показателей (таблица 39), позволила определить наиболее влиятельный предиктор АГ у лиц молодого возраста – центральное средненочное САД, который показал большее отношение шансов в 2,3 раза по сравнению

с офисным САД и в 6,4 раза по сравнению со средненочным САД на уровне плечевой артерии. Также определена высокая предикторная роль в развитии АГ для среднесуточного центрального САД, офисного САД, среднедневного аортального САД аорты, офисного ДАД. Кроме того, высокую предикторную роль в отношении риска АГ имело наличие ГЛЖ. В отношении риска развития АГ у обследованных пациентов, роль показателей периферической гемодинамики была сопоставима со стажем курения, размером ЛП. В целом метаболические факторы (уровень общего холестерина, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ТГ крови, ИМТ, ОТ) имели меньшую предикторную роль в сравнении с гемодинамическими факторами. Уровень холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов, окружность талии и ИМТ между собой имели сопоставимый вклад в развитии АГ у лиц молодого возраста. Данные факторы по своей предикторной силе были сопоставимы с такими факторами как возраст, утолщение КИМ и уровень центрального пульсового АД.

Таблица 39 – Стандартизованные предикторы развития АГ

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Средненочное САД аорты, мм рт. ст.	14,7 [3,34;258,7]	0,01
Ранний семейный кардиоваскулярный анамнез	8,55 [1,46;85,9]	0,032
Среднесуточное САД аорты, мм рт. ст.	6,3 [2,4;33,9]	0,004
САД офисное, мм рт. ст.	6,6 [2,17; 53,43]	0,014
Среднедневное САД аорты, мм рт. ст.	4,4 [2,02;14,81]	0,002
ДАД офисное, мм рт. ст.	3,9 [1,77; 13,73],	0,006
Наличие гипертрофии левого желудочка	3,3 [1,36;8,69]	0,012
средненочное САД плечевое, мм рт. ст.	2,3 [1,59; 3,48]	<0,001
Среднедневное САД плечевое, мм рт. ст.	1,9 [1,43; 2,74]	<0,001
Стаж курения, годы	1,9 [1,25; 3,48]	0,011
Средненочное ДАД плечевое, мм рт. ст.	1,7 [1,27; 2,33]	0,001

Размер левого предсердия, см	1,5 [1,23;1,77]	<0,001
------------------------------	-----------------	--------

Продолжение таблицы 39

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Уровень общего холестерина, ммоль/л	1,4 [1,16; 1,68]	<0,001
Центральное ПАД, мм рт.ст.	1,4 [1,06; 2,16]	0,04
Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,69]	0,007
Окружность талии, см	1,3 [1,11; 1,61]	0,003
Увеличение ТИМ>0,9 мм	1,3 [1,09;1,53]	0,004
Уровень ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,3[1,08; 1,5]	0,005
Индекс массы тела, кг/м ²	1,3 [1,08; 1,56]	0,007
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	1,3 [1,07; 1,52]	0,007

Построением многофакторной модели логистической регрессии выявлены предикторы АГ, воздействующие мультипликативно:

- среднедневное САД аорты ($p=0,001$), увеличение показателя на 1 мм ассоциировано с повышением шансов АГ в 1,2 [1,11; 1,45] раз;
- курение ($p=0,006$), наличие данного фактора риска увеличивало шансы АГ в 20,32 [3,09; 270,4] раз;
- общий холестерин ($p=0,015$), увеличение показателя на 1 ммоль/л ассоциировано с повышением шансов АГ в 2,74 [1,32; 6,93] раз;
- ранний семейный кардиоваскулярный анамнез ($p=0,032$), наличие данного фактора ассоциирован с повышением шансов АГ в 8,55 [1,46; 85,9] раз.

В связи с этим для расчета вероятности возникновения АГ формула многофакторной модели включала независимые переменные: среднедневное САД аорты, мм рт. ст., курение, уровень общего холестерина крови, ммоль/л, ранний кардиоваскулярный анамнез:

$$P(\text{ГБ}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad (6)$$

где $z = -97,4071838 + 0,2158983 \times X1 + 3,0117608 \times X2 + 1,0080711 \times X3 + 2,1457348 \times X4$;

P (ГБ) – вероятность АГ;

$\exp(z)$ – функция экспоненты в степени z ;

$X1$ – среднесуточное САД аорты, мм рт. ст.;

$X2$ – показатель наличия курения – 1, отсутствия – 0;

$X3$ – уровень общего холестерина крови, ммоль/л;

$X4$ – показатель наличия раннего кардиоваскулярного анамнеза – 1, отсутствия – 0.

С помощью ROC анализа определены наилучшие показатели чувствительности – 70,7% [54,5; 83,9] и специфичности – 100% [83,2; 100] для порогового значения вероятности АГ – 82,3%. То есть, используя полученное пороговое значение, у пациентов, с рассчитанной по формуле модели вероятностью АГ > 82,3% прогнозировали АГ, иначе – нет АГ. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 92,8%.

Кроме того, по результатам ROC-анализа для пациентов молодого возраста определены пороговые уровни показателей центрального АД, соответствующие АГ (таблица 40).

Таблица 40 – Пороговые значения центрального артериального давления соответствующие АГ (по результатам ROC-анализа)

Параметр центрального АД, мм рт.ст.	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC, %
Среднесуточное	>112	90,0	100	95,5
Среднедневное	>116	81,8	100	93,3
Средненочное	>103	81,8	100	97,4

Ремоделирование миокарда является доказанным фактором повышающим риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В нашем исследовании ремоделирование миокарда у лиц молодого возраста с ВНАД было ассоциировано с метаболическими, гемодинамическими факторами и структурными изменениями со стороны сосудов (таблица 41).

Таблица 41 – Предикторы ремоделирования сердца у лиц с ВНАД

Предиктор	ГЛЖ		Увеличение ЛП	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Возраст, г.	1,09 [1;1,18]	0,037	1,1 [1,04;1,16]	0,001
Метаболические факторы				
ИМТ, кг/м ²	17,5 [6,9;49,2]	<0,001	–	–
Ожирение при ИМТ $\geq$ 30 кг/м ²	–	–	12,93 [5,03;40,28]	<0,001
ОТ, см	6,3[2,49;16,47]	<0,001	–	–
Абдоминальное ожирение, ОТ $\geq$ более 102 см у мужчин, $\geq$ 88 см.	–	–	8,0 [2,99;25,38]	<0,001
Мочевая кислота $\geq$ 420 мкмоль/л у мужчин; $\geq$ 360 мкмоль/л у женщин	–	–	18,82 [3,21;360,51]	0,007
Триглицериды крови >1,7 ммоль/л	–	–	2,49 [1,24;5,1]	0,011
Глюкоза крови, ммоль/л	2,41 [1,2; 4,9]	0,013	–	–
Гипергликемия натощак >5,6 ммоль/л	–	–	2,48 [1,17;5,42]	0,019
Гемодинамические факторы (мм рт. ст.)				
Среднедневное САД аорты	1,14 [1,03;1,32]	0,028	–	–

Продолжение таблицы 41

	ГЛЖ		Увеличение ЛП	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Среднедневное САД плечевое	1,06 [1,01;1,12]	0,019	1,06 [1,01;1,11]	0,016
Среднедневное ДАД плечевое	1,07 [1,01; 1,13]	0,022	1,07 [1,02;1,13]	0,008
Средненочное САД плечевое	1,10 [1,03;1,2]	0,005	1,10 [1,04;1,17]	0,002
Средненочное ДАД плечевое	1,07 [1,02; 1,15]	0,017	1,07 [1,02;1,14]	0,015
Структурные показатели органов-мишеней				
КИМ, мм	39,23 [3,32; 555,15]	0,005	4,23 [1,5;13,84]	0,009

По результатам, предикторами ГЛЖ являлись ИМТ (ОШ 17,5 [6,9; 49,2]), ОТ (ОШ 6,3 [2,49; 16,47]), уровень глюкозы крови (ОШ 2,41 [1,2; 4,9]). Среди гемодинамических факторов определена роль центрального среднедневного САД (ОШ 1,14 [1,03; 1,32]), у средненочного САД на плече (ОШ 1,10 [1,03; 1,12]), средненочного и среднедневного ДАД на плече (ОШ 1,07 [1,02; 1,15] и ОШ 1,07 [1,01; 1,13]), у среднедневного САД на плече (ОШ 1,06 [1,01; 1,12]). Структурным предиктором ГЛЖ выступила КИМ (ОШ 39,23 [3,32; 555,15]).

После стандартизации непрерывных показателей, с целью выявления наиболее влиятельных предикторов проведено сравнение показателей ОШ (таблица 42).

Показатели ИМТ и ОТ имели большее влияние в развитие ГЛЖ: ОШ 2,2 [1,68; 3,04], $p < 0,001$; ОШ 2,03 [1,55; 2,81], $p < 0,001$. Меньшую (в 1,6 раз) предикторную роль продемонстрировали гемодинамические факторы, причем отношение шансов было сопоставимым для центрального и периферического АД.

Обращает внимание, отсутствие среди предикторов ГЛЖ и дилатации ЛП показателей офисного АД.

Таблица 42 – Стандартизованные предикторы ГЛЖ у лиц с ВНАД

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
ИМТ, кг/м ²	2,2 [1,68;3,04]	<0,001
ОТ, см.	2,03 [1,55;2,81]	<0,001
Возраст, г.	1,37 [1,14;1,68]	0,002
Среднедневное САД аорты, мм рт. ст.	1,31 [0,95; 1,61]	0,03
Средненочное САД плечевое, мм рт. ст.	1,29 [1,06; 1,64]	0,019
Средненочное ДАД плечевое, мм рт. ст.	1,29 [1,06; 1,64],	0,019
Глюкоза крови, ммоль/л	1,23 [1,05; 1,46]	0,013

Построение многофакторной модели логистической регрессии выявило предикторы ГЛЖ с мультипликативной значимостью:

- ИМТ>30 кг/м² (p=<0,001), наличие данного показателя ассоциировано с повышением шансов ГЛЖ в 497,6 [33.9; 35156,8] раз;
- Возраст (p=0,004), увеличение возраста на 1 год ассоциировано с увеличением шансов ГЛЖ в 1,3 раза.

Таким образом, в качестве независимых переменных (предикторов) был выбран показатель ИМТ и возраст, в качестве результирующей переменной – наличие ГЛЖ у пациента. Получено уравнение, отражающее зависимость вероятности ГЛЖ от ожирения, возраста для всех пациентов:

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad (7)$$

где $Z = -13,8571736 + 6,2097782 \times X1 + 0,2840332 \times X2$;

P – вероятность ГЛЖ;

$\exp(z)$ – функция экспоненты в степени z;

X1 – показатель наличия ИМТ >30 кг/м² – 1, отсутствия – 0;

X2 – возраст, годы.

С помощью ROC анализа определены наилучшие показатели чувствительности – 87,5% [61,7; 98,4] и специфичности – 94,7% [85,4; 98,9] для порогового значения вероятности ГЛЖ – 38,4%. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 95,9%, что указывает на хорошее качество модели. Таким образом, в нашем исследовании у пациентов ГЛЖ было тесно связано с метаболическими факторами, в частности с ожирением.

У пациентов с ВНАД определены пороговые уровни параметров центральной гемодинамики для формирования ГЛЖ (таблица 43). Согласно полученным данным, у пациентов молодого возраста с ВНАД гипертрофия левого желудочка может формироваться при повышении центрального среднесуточного САД более 119 мм рт. ст. и/или при центральном средненочном САД более 96 мм рт. ст. (с учетом рассчитанных показателей чувствительности и специфичности).

Таблица 43 – Пороговые значения центрального артериального давления, способствующие формированию ГЛЖ (по результатам ROC-анализа).

Параметр центрального САД, мм рт.ст.	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC, %
Среднесуточное	>131	20,0	100	45,0
Среднедневное	>121	57,1	75,9	62,3
Средненочное	>120	28,6	100	66,0

В отношении ремоделирования левого предсердия у пациентов молодого возраста стоит отметить высокую предикторную роль гиперурикемии, ожирения по ИМТ, абдоминального ожирения (таблица 44). Гиперурикемия определяла большее ОШ в 9,9 раза по сравнению с САД офисным, наличие ожирения –

большее ОШ в 6,8 раза по сравнению с САД офисным. Коэффициенты ОШ у показателей АД офисного, амбулаторного периферического и центрального были сопоставимы (таблица 44).

Таблица 44 – Стандартизованные предикторы увеличения левого предсердия у лиц с ВНАД

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Мочевая кислота ≥ 420 мкмоль/л у мужчин; ≥ 360 мкмоль/л у женщин	18,8 [3,21; 360,51]	0,007
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	12,9 [5,03; 40,28]	0,003
ОТ $\geq$ более 102 см у мужчин, ≥ 88 см.	7,9 [2,99; 25,38]	<0,001
Триглицериды крови $> 1,7$ ммоль/л	2,49 [1,24; 5,1]	0,011
Глюкоза крови $> 5,6$ ммоль/л	2,48 [1,17; 5,42]	0,019
Офисное САД, мм рт. ст.	1,9 [1,2; 3,84]	0,023
Средненочное САД плечевое, мм рт. ст.	1,5 [1,19; 2,02]	0,002
Среднедневное ДАД плечевое, мм рт. ст.	1,4 [1,1; 1,82]	0,008
Средненочное ДАД плечевое, мм рт. ст.	1,3 [1,07; 1,64]	0,015
Среднедневное САД плечевое, мм рт. ст.	1,3 [1,06; 1,59]	0,016
Возраст	1,3 [1,12; 1,57]	0,001

Построение многофакторной модели логистической регрессии установило, что гиперурикемия, возраст и АО являются мультипликативно значимыми предикторами в вероятности увеличения левого предсердия более 3,7 см. Поэтому в формулу, отражающую зависимость увеличения ЛП в качестве зависимых переменных были выбраны показатель АО, гиперурикемия, возраст:

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad (8)$$

где $Z = -4,77921111 + 2,34147256 \times X + 0,07661512 \times X_1 + 0,76139418 \times X_2$;

P – вероятность увеличения ЛП;

$\exp(z)$ – функция экспоненты в степени z ;

X_1 – показатель наличия АО – 1, отсутствия – 0;

X_2 – возраст, годы;

X_3 – показатель наличия гиперурикемии – 1, отсутствия – 0.

С помощью ROC анализа определены наилучшие показатели чувствительности – 79% [66,8; 88,3] и специфичности – 75,3%% [63,9; 84,7] для порогового значения вероятность увеличения ЛП – 53,2%. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 85,1%, что указывает на хорошее качество модели. Таким образом, в нашем исследовании у пациентов вероятность увеличения ЛП была тесно связана с ожирением.

Статистически значимыми предикторами утолщения КИМ для лиц молодого возраста являлись абдоминальное ожирение (ОШ 3,5 [0,96; 12,1]) и уровень ХС ЛПНП (ОШ 1,74 [0,88; 3,61]). При построении многофакторной модели логистической регрессии не выявлены мультипликативно значимые предикторы.

В отношении риска повышения ригидности сосудистой стенки определена роль ожирения по ИМТ (ОШ 1,36 [1,08; 1,9]) и периферического пульсового АД (ОШ 1,16 [1,02; 1,37]). Стандартизация показателей определила сопоставимую предикторную роль пульсового периферического АД (ОШ 2,5 [1,14; 7,19], $p=0,04$) и влияния ИМТ (ОШ 2,2 [1,22; 5,43], $p=0,02$). Пульсовое давление рассматривается как непосредственный результат взаимодействия ударного объема и функционирования артериальной системы. В большей степени известна патогенетическая роль ПАД как фактора сердечно-сосудистого риска у лиц пожилого возраста. Однако, в исследовании с включением пациентов разного возраста (включая молодой) была показана взаимосвязь СРПВ с пульсовым давлением, систолическим давлением и ожирением. Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с данными о наличии гемодинамической связи между крупными артериями и периферическим сосудистым руслом,

подтверждает совокупное действие факторов на состояние сосудистой стенки [96].

Примечательно то, в нашем исследовании не обнаружено предикторов повышения СКФ более 115 мл/мин/1,73 м² и сниженной СКФ Кре менее 60 мл/мин/1,73м². В качестве предиктора снижения СКФ Цист менее 60 мл/мин/1,73м² выступило утолщение КИМ (ОШ 14,67 [1,1; 382,8] p=0,050), однако стоит отметить пограничную статистическую значимость данного показателя. При построении многофакторной модели предикторы с мультипликативной значимостью для поражения почек выявлены не были.

В многофакторной модели логистической регрессии мультипликативно значимые предикторы повышения ригидности сосудистой стенки у обследованных пациентов также не были выявлены.

Таким образом, проведение данного этапа позволяет говорить, о роли гемодинамических и негемодинамических факторов в прогрессировании АГ. Показана роль метаболических факторов (преобладающая), а также центрального и периферического АД в формировании ремоделирования сердца. На сосудистую жесткость оказывает влияние и гемодинамический и метаболический компонент. По завершению данного этапа исследования определены пороговые значения показателей центральной гемодинамики в отношении риска АГ и формирования ГЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятность прогрессирования ВНАД в АГ и данные о более высоком кардиоваскулярном риске у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением по сравнению с нормотониками, повышают интерес к этой проблеме в рамках профилактической стратегии современной медицины.

У лиц молодого возраста затруднена диагностика истинных предгипертензивных состояний из-за возрастных особенностей строения сосудистой стенки, а с позиции современной рискометрии имеется низкий суммарный коронарный риск, что усложняет разработку и обоснованность вмешательств (немедикаментозных и медикаментозных) и может привести к быстрому возникновению АГ и ее осложнений в более старшем возрасте. Таким образом, для уменьшения бремени ССЗ, необходимо проведение достаточного количества исследований для выявления предикторов прогрессирования ВНАД и АГ у молодых, предоставления убедительных доказательств немедикаментозных и/или медикаментозных вмешательств.

На базе консультативно-поликлинического отделения № 2 КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» и терапевтического отделения ЧУЗ КБ «РЖД Медицина г Барнаула» в 2015-2020 гг. проведено обследование 154 пациентов.

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 20 до 45 лет;
- наличие у пациентов критериев артериальной гипертонии 1 степени или высоко-нормального АД по данным анамнеза, измерений офисного АД;
- отсутствие регулярного приема антигипертензивных препаратов;
- информированное согласие пациента.

Критериями исключения больных из исследования являлись:

- отказ от участия в исследовании;
- беременность и период лактации у женщин;

- ИБС, другие ассоциированные клинические состояния;
- симптоматические формы АГ;
- нарушения ритма сердца высоких градаций;
- аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, эндокринная патология, заболевания почек, заболевания нервной системы;
- острые заболевания или хронические в стадии обострения;
- другие хронические заболевания с недостаточностью органов и систем.

Средний возраст обследуемых составил $35,1 \pm 3,2$ лет. Пациенты в зависимости от уровня офисного АД были разделены на группы ВНАД и АГ. При сопоставлении результатов офисного измерения АД, дневников самоконтроля АД, результатов СМАД у 7,8% (4 пациентов) выявлена маскированная форма АГ. У 10,8% (7 пациентов) выявлена гипертония белого халата. В группе с ВНАД состояло 59 человек, в группе с АГ состояло 95 человек.

Группы были сопоставимы между собой по возрасту, по характеру трудовой деятельности и воздействию профессиональных факторов, а также по фоновым заболеваниям. Всем обследованным проведено общеклиническое, лабораторное, инструментальное обследование. С целью изучения основных и дополнительных факторов риска пациентам проведены:

1. Антропометрическое измерение (рост, вес, окружность талии, расчет ИМТ).
2. Опрос посредством авторской анкеты (детальное изучение анамнестических данных повышения АД, наследственного анамнеза, изучение статуса курения, факторов питания, выявление тревоги депрессии по опроснику HADS).
3. Оценка порога вкусовой чувствительности к поваренной соли, оценка суточной экскреции натрия с мочой.
4. Лабораторное исследование (оценка уровня глюкозы крови натощак, по показаниям проведение теста толерантности к глюкозе, липидограмма, оценка уровня мочевой кислоты).

Для выявления поражения органов ассоциированных с гипертензией у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ проведено:

1. Измерение ЛПИ, оценка КИМ по дуплексному сканированию сосудов брахицефальной зоны, оценка скорости распространения пульсовой волны в аорте при СМАД – для оценки состояния сосудистой стенки.
2. Лабораторными методами изучен уровень сывороточного креатинина, цистатина С с последующим расчетом СКФ по формуле СКД EPI, проведена оценка МАУ в суточной пробе мочи – для оценки функционального состояния почек.
3. Проведена ЭХО-КГ с доплерометрией с расчетом показателей размера ЛП, ИММЛЖ/росту, ИММЛЖ/площадь поверхности тела, ФВ, КДО, КСР, КДР, оценка Е/а – для оценки геометрии ЛЖ и ЛП, типа ремоделирования ЛЖ, выявления нарушения сократительной функции ЛЖ.

Для оценки показателей гемодинамики всем пациентам проведено суточное мониторирование прибором VpLAB (ООО «Петр Телегин») на плечевой артерии. Проанализированы показатели периферической гемодинамики: среднесуточное, среднедневное, средненочное САД, ДАД, степень снижения САД и ДАД в ночные часы. Система Vasotens® интегрированная в программное обеспечение прибора для СМАД VpLAB (ООО «Петр Телегин») позволила неинвазивным методом оценить показатели центральной гемодинамики и показатели, оценивающие жесткость аорты: среднесуточное, среднедневное, средненочное САД аорты, центральное пульсовое давление, индекс аугментации и амплификации, скорость пульсовой волны.

Сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, с последующей обработкой методами статистического анализа. Все статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 1.2.5001 – © 2009-2019 RStudio, Inc., USA).

В нашем исследовании одной из задач было изучение характера и частоты факторов риска у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ,

а также их предикторного значения для развития АГ и поражения органов-мишеней. Анализ факторов риска продемонстрировал достаточно высокую их частоту у пациентов молодого возраста. В рамках проведенного исследования, среди лиц молодого возраста с ВНАД и АГ тройку лидеров по частоте составили: дислипидемия, гиперурикемия, избыточный вес/ожирение и ранний семейный анамнез. Избыточный вес или ожирение встречались у 67,6% обследованных, из них частота абдоминального ожирения составила 21,4%. Установлено, что повышенный уровень общего холестерина встречался у половины исследуемых (48,1%), повышенный ХС-ЛПНП, который играет ключевую роль в атерогенезе, у 43,5% пациентов. Частота гипертриглицеридемии составила 38,3% обследованных, а снижение ХС ЛПВП выявлено у 12,9%. Частота гипергликемии в общей группе составила 26,6%, бессимптомной гиперурикемии – 42,8 %. У 67 (43,5%) обследованных пациентов молодого возраста выявлено сочетание 2-3 факторов риска.

Примечательно то, что группы ВНАД и АГ были сопоставимы в отношении большинства кардиоваскулярных факторов риска (таблица 45), что подтверждает единый этиопатогенетический механизм гипертензивных состояний.

Таблица 45 – Сопоставление частоты факторов риска у молодых пациентов

Факторы риска, встречающиеся с большей частотой при АГ	Факторы риска с сопоставимой частотой при ВНАД И АГ
Ожирение в 2,08 раза	Абдоминальное ожирение
Гиперхолестеринемия в 2,08 раза	Ранний сердечно-сосудистый анамнез
Гиперурикемия в 1,66 раза	Высокий порог чувствительности к соли
Курение в 1,5 раза	Тревога
Депрессия только при АГ, у 8,4%	
Избыточное употребление соли в 1,9 раза	

Справедливо считать, что ВНАД характеризуется не только гемодинамическим, но и часто, многофакторным профилем. Однако, обращает на себя внимание большая частота четырех факторов риска у пациентов с АГ: ожирения, гиперхолестеринемии, бессимптомной гиперурикемии и депрессии, по сравнению с ВНАД. Возможно, именно с этими факторами риска связан переход ВНАД в АГ.

На сегодняшний день существуют убедительные данные о влиянии психоэмоциональных факторов на развитие АГ, однако, как показало наше исследование частота депрессии, но не тревоги, была выше у молодых с АГ. Ранее эпидемиологическое когортное исследования ESTHER обнаружило, что участники в возрасте старше 55 лет с симптомами депрессии имеют более высокие шансы гипертонии (ОШ=1,76), тревожность не повышала шансов диагностики АГ [44]. Каковы механизмы ассоциации данных факторов с АГ? Одна из гипотез – гипотеза «сосудистой депрессии», связывающая роль нейробиологических изменений (гипометаболизм дорсальной области коры и гиперметаболизм вентрально-лимбической конструкции), вызванных сосудистой дисфункцией при АГ с депрессией. Кроме того, симпатическая активация, имеющая известную патогенетическую роль при АГ, также за счет активации гипоталамуса может способствовать усилению прессорного эффекта катехоламинов [44].

Данные о более высокой частоте гиперурикемии у пациентов с АГ по сравнению с ВНАД следует оценивать с учетом ограничений, поскольку в нашем исследовании преимущественно участвовали мужчины.

Дополнительные данные получены при анализе гемодинамических показателей, в ходе которого установлено, что ожирение/избыточный вес, абдоминальное ожирение, гиперурикемия ассоциированы с более высокими показателями САД у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ. Лица обеих групп с избыточным весом/ожирением (по ИМТ) имели большие значения САД офисное и суточное (периферическое и центральное), лица с АО имели более высокие показатели офисного и центрального АД, бессимптомная гиперурикемия

сочеталась с большим значением САД офисного и суточного (периферического). Средние показатели АД в группах с курением, ранним наследственным анамнезом, малоподвижным образом жизни, у пациентов с тревогой и/или депрессией не отличались от группы пациентов без указанных факторов риска.

По результатам проведенного однофакторного анализа логистической регрессии установлено, что наиболее значимым предикторам АГ у пациентов молодого возраста является дислипидемия, причем практически все показатели липидного спектра были ассоциированы с повышением риска развития АГ: ХС ЛПОНП ОШ 4,24 [1,63; 12,27], гиперхолестеринемия ОШ 1,9 [1,35; 2,77], ХС ЛПНП ОШ 1,82 [1,2; 2,84]. Курение, ИМТ и окружность талии также являлись предикторами АГ у лиц молодого возраста с ВНАД, однако имели более низкие показатели ОШ (ИМТ – ОШ 1,1 [1,03; 1,18], ОТ – ОШ 1,05 [1,02; 1,08]). Следует подчеркнуть, среди факторов риска мультипликативное воздействие оказывает только уровень общего холестерина, по результатам проведенного многофакторного анализа именно этот фактор увеличивал риск развития АГ в 1,75 раза.

Нам представляется интересным обсудить полученные нами результаты в связи с исследованием HOPE-3, целью которого была оценка возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов в возрасте старше 55 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи статинов и препаратов, снижающих АД. Результаты HOPE-3 свидетельствовали об отчетливом преимуществе применения антигипертензивной терапии только у лиц с исходным уровнем САД 140 мм рт. ст. и более, в отсутствие преимуществ по влиянию на риск развития осложнений ССЗ у лиц с исходным уровнем САД менее 140 мм рт. ст. Напротив, эффекты приема розувастатина не зависели от исходного уровня АД или концентрации липидов в крови и показали преимущества как у пациентов с АГ, так и пациентов с АГ менее 140 мм рт. ст. [118]. Мы предполагаем, что данные эффекты гиполипидемической терапии у лиц с ВНАД,

в том числе преимущества по снижению риска инсульта, у лиц с ВНАД связаны с модификацией фактора риска, определяющего переход ВНАД в АГ.

Мы поставили себе задачу **изучить параметры клинического АД, суточного мониторинга периферического и центрального артериального давления** у пациентов молодого возраста.

Гетерогенность гемодинамической картины в молодом возрасте при ВНАД и АГ определяет интерес к отдельным фенотипам: изолированной систолической АГ у молодых, «ложной» АГ с повышением только периферических цифр. Нами была определена их частота (рисунок 9).

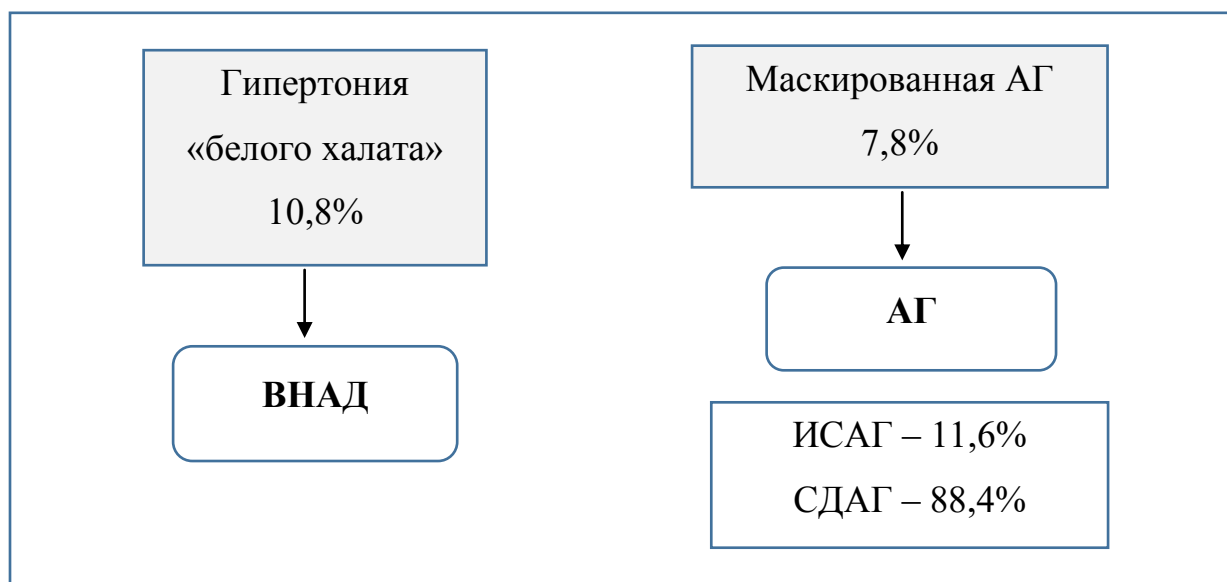


Рисунок 9 – Фенотипы АГ

В настоящее время прогностическое значение изолированной артериальной гипертонии у молодых нельзя считать определенным, поскольку полученные ранее результаты являются противоречивыми. Важными представляются наши данные, показавшие сопоставимую частоту поражения органов мишеней у пациентов АГ с изолированным повышением САД и систолодиастолической АГ, что на наш взгляд формирует единый подход к профилактике и терапии у молодых пациентов обоих гемодинамических фенотипов.

Безусловно, измерение плечевого АД стало частью рутинной клинической практики и является одним из наиболее широко распространенных методов диагностики. Однако, есть веское основание полагать, что сердечно-сосудистые события могут в конечном итоге быть более тесно связанным с центральным, а не плечевым АД, а потому следует учитывать гемодинамическую характеристику центрального аортального давления.

В нашем исследовании был использован неинвазивный метод оценки ЦАД, методология которого подразумевает некоторые ограничения, присущие точности непрямого и неинвазивного исследования. Однако, осциллометрический прибор, использованный в нашем исследовании, ранее был проверен в сравнении с неинвазивными измерениями, выполненными с помощью неинвазивного эталона – аппланационной тонометрии, точность которого была тщательно проверена с внутриартериальными измерениями [35].

Нами получены данные о различиях в типах суточных кривых, определенных по АД на аорте и плечевой артерии. В группе АГ частота дипперов, нон-дипперов и найтпикеров была сопоставима по периферическому и центральному САД. У пациентов с ВНАД более эффективное снижение САД отмечалось на плечевой артерии по сравнению с аортой: при оценке по центральному САД число дипперов уменьшилось на 15,2%. Проведенный анализ показал, большую частоту (в 2 раза) среди лиц с АГ нон-дипперов по показателям периферического САД и сопоставимую частоту нон-дипперов по центрального САД по сравнению с ВНАД.

Исследования центрального и периферического артериального давления у пациентов умеренно/низкого риска проводились ограничено. Результаты одного из них показали, что площадь под кривой 24-часового центрального пульсового давления значительно более важна, чем площадь под кривой офисного АД ($p=0,0296$) у пациентов с гипертензией с низким сердечно-сосудистым риском [175]. Наиболее крупное (1200 пациентов) регистровое наблюдательное исследование VASOTENS [35] в различных подгруппах участников с высоким сердечно-сосудистым риском описало суточную динамику показателей пульсовой

волны в отдельных категориях (метаболический синдром, артериальная гипертония, в возрасте старше и младше 65 лет). У всех участников исследования изменения суточного АД в аорте имитировало динамику суточного плечевого АД, хотя САД было ниже, а ДАД выше в аорте, чем в плечевой артерии. Оба АД показали типичный циркадный ритм с ночным снижением АД. Однако, данное исследование имеет ограничения, связанные с неуточненным статусом лечения, факторов риска, продолжительности заболевания включенных лиц, отдельно не рассматривалась категория молодых пациентов [35].

При оценке показателей, косвенно отражающих состояние сосудистой стенки, установлено, что средние значения пульсового АД различались между группами ВНАД и АГ, а средние значения индекса аугментации приведенные к ЧСС оказались сопоставимыми и имели отрицательное значение, аналогичным образом не выявлено различий между средними значениями индекса амплификации у пациентов молодого возраста. Мы считаем, что эти результаты позволяют предполагать большее влияние на аугментацию (индекс прироста за счет ранней отраженной волны) и амплификацию (индекс жесткости артериального русла, различие между периферическим и центральным САД) возраста, а он был сопоставим в анализируемых группах. В то же время пульсовое АД – показатель, определяющий различие в гемодинамических типах у молодых лиц.

Построение однофакторной модели логистической регрессии позволило определить гемодинамические предикторы АГ и поражения органов мишеней у лиц молодого возраста. Стандартизация показателей позволила определить наиболее влиятельный предиктор АГ у лиц молодого возраста – центральное средненочное САД, который показал большее отношение шансов в 2,3 раза по сравнению с САД офисным и в 6,4 раза по сравнению с САД средненочное плеч. Также определена высокая предикторная роль в развитие АГ для среднесуточного центрального САД, офисного САД, САД аорты среднедневное, офисного ДАД.

По нашим данным, отношение шансов развития ГЛЖ было сопоставимо для суточного центрального и периферического АД. Результаты, полученные

в популяции лиц 10-25 лет, продемонстрировали более тесную ассоциацию суточного ЦАД с гипертрофией левого желудочка, чем АД на плечевой артерии [174]. В исследовании на основании данных VASOTENS Registry, у 646 пациентов с АГ (средний возраст 52 ± 16 лет, 54% мужчин) показано, что в отношении ГЛЖ наибольшее отношение шансов наблюдалось для 24-часового центрального САД [1,032 (1,012, 1,051), $p=0,001$] и ПАД [1,042 (1,015, 1,069), $p=0,002$]. Связь была менее сильной для сосудистого повреждения с тенденцией к превосходству 24-часового ЦАД [1,036 (0,997, 1,076), $p=0,070$] над плечевым АД [1,031 (1,000, 1,062), $p=0,052$]. Статистически значимой связи с повреждением почек не наблюдалось. В многофакторном анализе возраст был связан с любым типом поражения органов-мишеней, тогда как центральное САД и ПАД прогнозировали повышенный риск сердечного повреждения [179].

Для решения следующей задачи нами проводился анализ состояния органов-мишеней, изучались предикторы их поражения.

Одним из существенных, но по-прежнему дискуссионных вопросов является обоснованность медикаментозного вмешательства при ВНАД. Как известно, в американских рекомендациях [182] данная категория пациентов рассматривается как категория артериальной гипертензии с соответствующей тактикой, европейские и российские эксперты [1] фактически определили позицию этих пациентов как предгипертензию. Следует признать, что решение данной проблемы лежит в плоскости пополнения и углубления знаний, касающихся прогнозирования рисков при ВНАД. Могут ли пациенты с ВНАД, уже на этой стадии предболезни, иметь поражение органов-мишеней и тем самым ухудшение прогноза?

Согласно результатам проведенного исследования, у лиц молодого возраста с ВНАД и АГ выявлены признаки поражения органов-мишеней (рисунок 10).

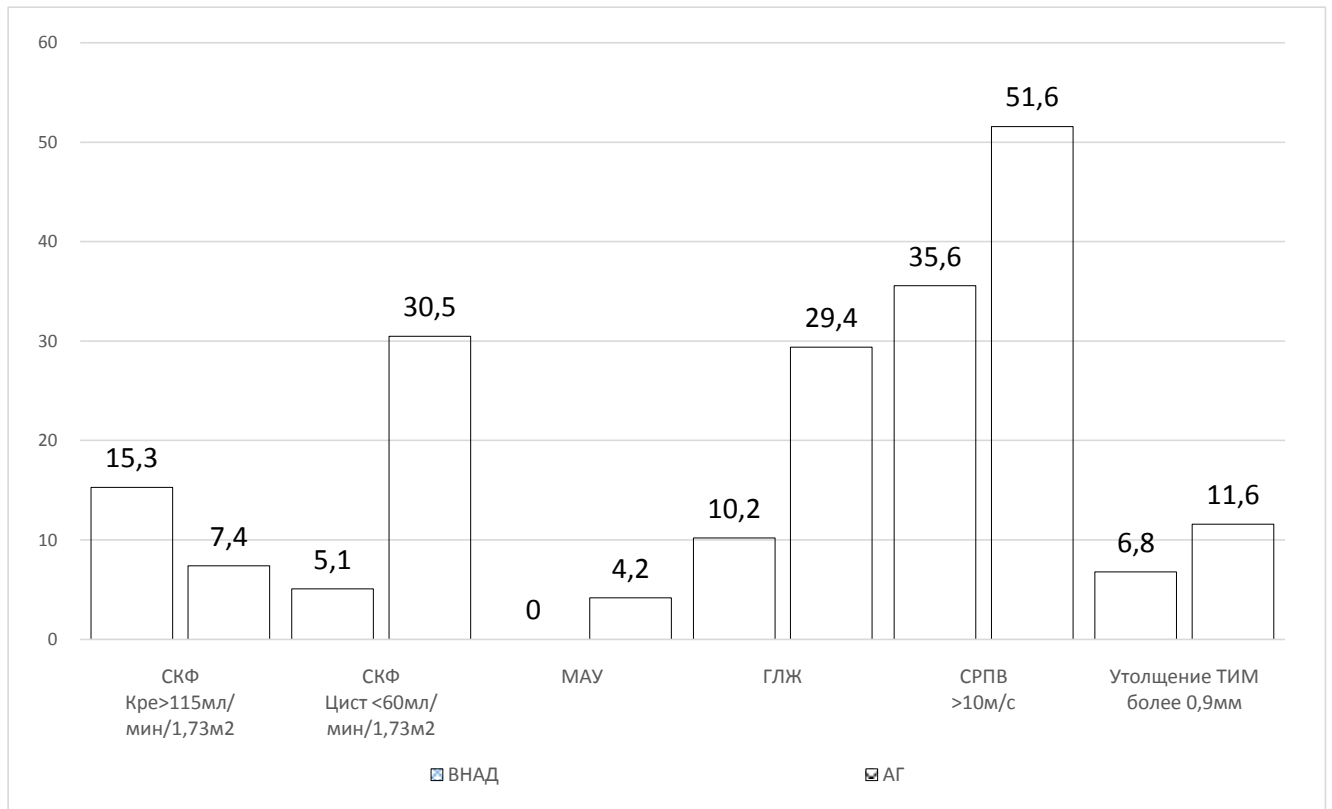


Рисунок 10 – Частота поражения органов-мишеней у лиц молодого возраста в группах ВНАД и АГ, %

При оценке геометрии ЛЖ среди пациентов молодого возраста в общей группе выявлена ГЛЖ у 22,7%, из них у 68,6% имелась эксцентрическая ГЛЖ, у 31,4% – концентрическая ГЛЖ. В рамках проведенного исследования были получены данные, свидетельствующие о наличии признаков ремоделирования миокарда у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ, частота ГЛЖ составила 10,2% и 29,4% соответственно, $p=0,02$. Только среди пациентов с АГ имелся концентрический тип ГЛЖ.

Обсуждение данных результатов нам представляется интересным, поскольку в соответствии с традиционными представлениями для пациентов с АГ характерна концентрическая ГЛЖ как следствие нагрузки давлением. В ранее проведенном исследовании с участием 3 596 молодых пациентов в возрасте 40 лет также часто встречался именно этот тип ремоделирования миокарда. В данной работе с риском развития эксцентрической гипертрофии был связан высокий ИМТ в детском возрасте. Причем избыточный вес в детстве в сочетании

с ожирением во взрослом возрасте приводил к увеличению массы левого желудочка на 21% (17,3-32,9%, $p < 0,0001$). Следует отметить, что повышением САД в детском возрасте не было связано с ИММ ЛЖ взрослого или ремоделированием левого желудочка [100]. В нашем исследовании мы не изучали анамнез избыточной массы тела в детском возрасте, однако с учетом частоты избыточной массы тела и ожирения в момент обследования, может предполагать роль этого фактора у наших пациентов.

Патофизиологическим обоснованием формирования эксцентрической ГЛЖ может служить то, что при высоком ИМТ увеличивается общий объем крови и сердечный выброс за счет формирования дополнительного сосудистого русла жировой ткани [45]. Повышение конечного диастолического давления в ЛЖ обуславливает сдвиг кривой Франка-Старлинга влево, далее по закону Лапласа (напряжение стенки левого желудочка прямо пропорционально произведению давления на радиус и обратно пропорционально толщине ее стенки) развивается «эксцентрическая» ГЛЖ.

Различные факторы, в том числе метаболические, эндокринные и воспалительные факторы, приводят к репликации саркомеров и параллельному росту немышечных компонентов миокарда [117]. Клиническое значение, на наш взгляд, определяет важность коррекции массы тела как профилактической стратегии дальнейшего ремоделирования миокарда независимо от уровня АД.

При изучении состояния почек нам представлялось важным оценка не только по критериям поражения органов-мишеней, но и изучение ранних доклинических признаков, поиск наиболее чувствительного метода. При расчете по креатинину снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не было выявлено у обследованных пациентов. В тоже время при расчёте по Цистатину С имелось клинически значимое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² у 21,2% пациентов, что объяснимо более высокой чувствительностью данного маркера к нарушению почечной функции. И наши данные подтверждают актуальность данного утверждения в популяции молодых лиц, с начальным анамнезом гипертензивных состояний. Стоит подчеркнуть, что если при оценке по креатинину группы ВНАД

и АГ не отличались, то оценка по Цистатину С позволяет выявлять различия в группах. Нормальная СКФ цист определялась реже в 3,6 раз среди всех обследованных, а снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлялись чаще в 5,9 раза ($p=0,002$) у лиц с АГ, по сравнению с ВНАД. Мы считаем, что эти данные имеют важное практическое значение, позволяют обосновать использование цистатина С как наиболее чувствительного маркера у молодых лиц. Микроальбуминурия у лиц с ВНАД не была диагностирована, клинически значимый уровень был выявлен только у 4,0% в группе АГ.

У 10,3% были диагностированы гиперфльтрационные изменения (СКФ Кре >115 мл/мин/1,73 м²), частота этого феномена была сопоставима в группах (15,3% и 7,4% соответственно при ВНАД и АГ). В нашем исследовании мы показали, что метаболические факторы могут способствовать не только прогрессированию ВНАД в АГ, но и являться предикторами поражения органов-мишеней. Отмечено, что у пациентов с гиперфльтрацией чаще выявлялось ожирение (на 20,6%, $p=0,04$), абдоминальное ожирение на 10,8%, $p=0,03$, чем у пациентов с неизменной фильтрационной функцией почек.

В связи с теорией «раннего сосудистого старения» несомненный интерес в обследованной популяции пациентов имеет **оценка состояния сосудов**. По результатам проведенного исследования у пациентов не было выявлено снижения ЛПИ менее 0,9, что свидетельствовало об отсутствии гемодинамически значимых стенозов артерий. По данным ультразвукографического исследования сонных артерий не выявлено клинически значимых признаков атеросклероза, а ремоделирование сосудистой стенки во всех случаях было представлено увеличением толщины КИМ (выявлено у 18,8% обследованных) с сопоставимой частотой в анализируемых группах.

Безусловно, обращает внимание, что каждый второй (52,0%) обследованный пациент в возрасте младше 55 лет имеет увеличение каротидно-фemorальной СРПВ более 10 м/с. Артериальная ригидность выявлена в 2 раза ($p=0,001$) чаще в группе АГ по сравнению с ВНАД. Эти результаты не противоречат данным предыдущих исследований, установившим связь ВНАД и АГ с повышенным

риском аномального индекса артериальной жесткости [172]. И отчасти, могут согласовываться с мнением авторов финского исследования, показавших, что повышенная СРПВ у молодых напрямую и независимо связана с развитием АГ через 4 года, возможно, повышенная жесткость является первичной по отношению к развитию гипертензивных состояний [170].

Получены результаты **по определению предикторов развития АГ у лиц с ВНАД**. Выявление факторов риска прогрессирования АГ у популяции молодых пациентов с ВНАД является более информативным, чем простое сравнение групп с АГ и нормотензивными, потому что может фактически отражать, какие факторы риска необходимо выявлять и управлять ими с помощью скрининга.

Гетерогенность гемодинамической картины в молодом возрасте определяет различный прогностический сценарий. Особенный интерес связан с пациентами молодого возраста, так как в настоящее время обсуждается роль изолированного повышения АД. Некоторые исследования показали, что изолированная систолическая гипертензия (ИСАГ) у молодых является «ложным феноменом», ряд других, напротив, пришли к выводу, что она связана с повышенным сердечно-сосудистым риском. Результаты нашего исследования показали, что повышение как офисного САД, так и ДАД имеет примерно одинаковую предикторную значимость. Кроме того, получено, что показатели суточного мониторинга АД на плечевой артерии не имеют значимого преимущества перед офисным измерением в оценке отношения шансов развития АГ у лиц с ВНАД.

По нашим результатам, при суточном мониторинге именно повышение аортального АД против периферического в большей степени было ассоциировано с развитием АГ. Значение центрального артериального давления как значимого прогностического фактора впервые возникшей гипертензии через 4 года наблюдения ранее определена в исследовании 7 840 субъектов с нормальным АД (средний возраст 51 год) ($p < 0,001$) [49]. Таким образом, оценка центрального АД может рассматриваться как значимый инструмент для прогнозирования риска АГ.

При изучении факторов риска мы выявили предикторы развития АГ у лиц молодого возраста с ВНАД: дислипидемия, курение, ожирение и возраст.

Обращает на себя внимание ассоциация развития АГ с показателями липидного спектра и толщиной интима-медиа брахиоцефальных сосудов. В основе этой взаимосвязи лежат несколько патогенетических механизмов: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и сосудистое воспаление, активация ренин-ангиотензиновой системы [107]. А ряд зарубежных исследований приводят данные, что у лиц с ПГ определялась статистически значимое увеличение частоты гиперхолестеринемии, повышения ХС ЛПНП, гипертриглицеридемии по сравнению с нормотониками [84, 142].

В литературе имеют данные о тесной взаимосвязи ожирения и риска предгипертонии (ПГ). У пациентов с ВНАД, чаще, чем у пациентов с нормальным АД, диагностируют избыточный вес или ожирение (при расчете по ИМТ, по ОТ) [83]. В Индии, где распространенность ПГ достигает 45% у молодых, при обследовании 1 152 лиц в возрасте 20-30 лет, установлено, избыточный вес в 2,2 раза, а ожирение в 5,6 раз чаще выявляется у лиц с ПГ, в отличие от лиц этого возраста с оптимальным АД [132]. В Китае, при исследовании 11 175 пациентов с ПГ, также показано, что у женщин с ВНАД в возрасте 18-40 лет, ожирение встречается чаще, а показатель ожирения (Индекс висцерального ожирения, VFI) имеет более сильную связь с повышением АД, чем у мужчин в этой же возрастной группе [55]. При возможности сопоставления показателей ожирения между лицами с ПГ и уже имеющейся АГ, приводятся данные, что статистически взаимосвязь ожирения (чаще АО) и повышения АД выражена сильнее у лиц с АГ, что подтверждается и результатами нашего исследования [119].

В рамках проведенного анализа логистической регрессии установлено, структурными предикторами АГ являлись утолщение КИМ ОШ 95% ДИ 38,2 [3,56; 523,14], увеличение размеров ЛП ОШ 95% ДИ 9,41,25 [3,37; 29,7], ГЛЖ ОШ 95% ДИ 3,25 [1,36; 8,69].

Для расчета вероятности возникновения АГ формула многофакторной модели включала независимые переменные: САД аорт в дневные часы, мм рт. ст., курение, уровень общего холестерина крови, ммоль/л, ранний кардиоваскулярный анамнез (чувствительность – 70,7% [54,5; 83,9] и специфичность –

100% [83,2; 100] для порогового значения вероятности АГ – 82,3%, площадь под кривой ROC (AUC) составила 92,8%).

Ремоделирование миокарда является доказанным фактором повышающим риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В нашем исследовании ремоделирование миокарда у лиц молодого возраста с ВНАД было ассоциировано с кардиометаболическими факторами и гемодинамическими показателями. Ожирение (по ИМТ), АО имели большее влияние в развитии ГЛЖ: ОШ 2,2 [1,68; 3,04], $p < 0,001$; ОШ 2,03 [1,55; 2,81], $p < 0,001$; меньшую (в 1,6 раз) предикторную роль продемонстрировали гемодинамические факторы, причем отношение шансов было сопоставимым для центрального и периферического АД. Обращает внимание, отсутствие среди предикторов ГЛЖ и дилатации ЛП показателей офисного АД. Стоит отметить высокую предикторную роль гиперурикемии, ожирения по ИМТ, абдоминального ожирения в отношении вероятности увеличения ЛП у лиц молодого возраста. Гиперурикемия определяла большее ОШ в 9,9 раза по сравнению с САД офисным, наличие ожирения – большее ОШ в 6,8 раза по сравнению с САД офисным. Коэффициенты ОШ у показателей АД офисного, амбулаторного периферического и центрального были сопоставимы.

Построение многофакторной модели логистической регрессии выявило предикторы ГЛЖ с мультипликативной значимостью: ожирение по ИМТ и возраст. Получено уравнение, отражающее зависимость вероятности ГЛЖ от ожирения, возраста для пациентов с ВНАД (чувствительность – 87,5% и специфичность – 94,7% для порогового значения вероятности ГЛЖ – 38,4%. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 95,9%). В формулу, отражающую зависимость увеличения ЛП в качестве зависимых переменных были выбраны показатель АО, гиперурикемия, возраст (чувствительность – 79% [66,8; 88,3] и специфичность – 75,3% [63,9; 84,7] для порогового значения вероятности увеличения ЛП – 53,2%. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 85,1%).

Полученные нами данные о тесной взаимосвязи гиперурикемии с дилатацией левого предсердия, согласуются с результатами исследований

последних лет, в которых отражена независимая роль мочевой кислоты в ремоделировании миокарда ЛП и увеличении риска фибрилляции предсердий. [41, 72, 112]. В рамках ретроспективного исследования с включением 5 392 пациентов (средний возраст пациентов с увеличением ЛП составил $53 \pm 11,1$ года) выявлена независимая роль гиперурикемии в увеличении размеров левого предсердия (ОШ=1,25 [1,04-1,51] $p=0,017$) [166]. В отечественном исследовании с включением 320 пациентов пожилого возраста определено, в группе больных с гиперурикемией диаметр ЛП был выше, по сравнению с группой при нормальном уровне мочевой кислоты ($44,46 \pm 4,9$ см vs $42,82 \pm 4,35$ см, $p=0,007$). [6] Крупное проспективное когортное исследование в Китае с включением 123 238 пациентов в возрасте 18-98 лет, показало двухкратное увеличение риска ФП у пациентов с бессимптомной гиперурикемией. [53] Несмотря на имеющиеся данные прямая патогенетическая связь между гиперурикемией и фибрилляцией предсердий пока до конца не изучена. Ряд авторов считает, на фоне гиперурикемии возникает электрическое ремоделирование и аномалии автоматизма. Согласно электрофизиологической гипотезе, мочевая кислота проникает в клетки предсердий через переносчики мочевой кислоты и стимулирует экспрессию белка Kv1.5, которые сокращают продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов предсердий [72]. Другие исследователи придерживаются концепции оксидативного стресса, согласно которой ксантиноксидаза помимо участия в метаболизме мочевой кислоты является источником активных форм кислорода [95]. Появляется больше данных подтверждающих связь между мочевой кислотой и уровнями концентрации цитокинов, включая С-реактивный белок (CRP), IL-6, TNF- α и IL-1 β вызывающих эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию гладкомышечных клеток и фиброз [167]. Несмотря на патогенетические механизмы и вклад повышенного уровня мочевой кислоты в сердечно-сосудистый прогноз, эффективность ранней медикаментозной терапии бессимптомной гиперурикемии у молодых пациентов остается до конца не изученным [75]. Лица молодого возраста с гиперурикемией и увеличением размеров ЛП, в сочетании

с метаболическими нарушениями (в частности с ожирением, гипергликемией), справедливо рассматривать как категорию пациентов угрожаемых по развитию АГ и ФП в будущем, требующих раннего выявления и раннего проведения немедикаментозных вмешательств по коррекции образа жизни.

Результаты нашего исследования обращают внимание на то, что у лиц молодого возраста с ВНАД и нелеченной АГ большую роль в ремоделировании миокарда играют негемодинамические факторы, в частности метаболические нарушения. В связи с этим, ГЛЖ при АГ – взаимодействие гемодинамических и негемодинамических факторов которые запускают молекулярные механизмы, лежащие в основе компенсаторных реакций для обеспечения достаточной силы сердечных сокращений при увеличении постнагрузки.

Таким образом, проведенное исследование позволило дополнить и обосновать алгоритм ведения пациентов с ВНАД (рисунок 11). Результаты исследования подтверждают необходимость проведения СМАД центрального и плечевого АД у пациентов молодого возраста не только для исключения маскированной формы АГ, гипертонии белого халата, но и для определения риска развития АГ. В рамках проведенного исследования, путем построения однофакторных моделей логистической регрессии определены предикторы функционального нарушения и структурного ремоделирования органов ассоциированных с АГ у лиц молодого возраста. Оценен вклад влияния метаболических и гемодинамических факторов на состояние органов-мишеней. Согласно результатам, метаболические факторы могут способствовать не только прогрессированию ВНАД в АГ, но независимо оказывать влияние на органы-мишени. Применение формул, отражающих вероятность развития ПОМ среди лиц с ВНАД, позволяет формировать группу неблагоприятного прогноза.

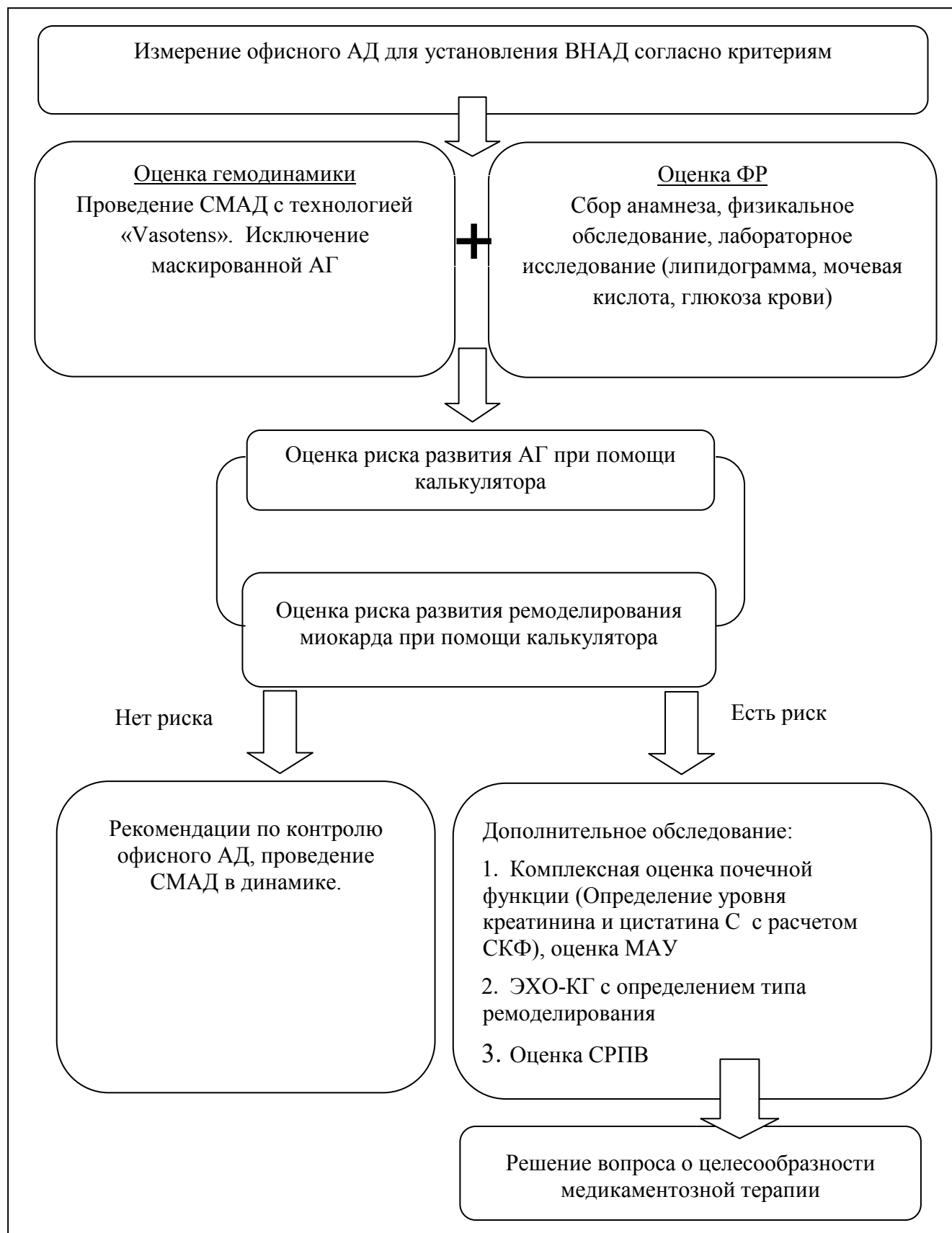


Рисунок 11 – Алгоритм ведения пациентов молодого возраста с ВНАД

ВЫВОДЫ

1. У 43,5% пациентов молодого возраста имеется сочетание 2 и более факторов риска. Лица с ВНАД по сравнению с АГ имеют меньшую частоту гиперхолестеринемии в 2,1 раза, гиперурикемии в 1,7 раза, избыточной массы тела и ожирения в 1,5 раза, курения в 1,5 раза, повышенного потребления поваренной соли в 1,9 раза, субклинической депрессии – на 8,4%, при сопоставимой частоте абдоминального ожирения, раннего семейного сердечно-сосудистого анамнеза, тревоги, высокого порога чувствительности к соли.
2. У молодых лиц маскированная АГ выявлена у 7,8%, «гипертония белого халата» у 10,8%; преобладает систоло-диастолическая АГ (88,4%), изолированная систолическая АГ имеется у 11,6%. У пациентов с АГ по сравнению с ВНАД чаще в 2,0 раза имеется нон-дипперный тип периферического САД; сопоставимы между группами типы суточной кривой по центральному АД, индекс аугментации и амплификации.
3. У молодых лиц с ВНАД и АГ оценка фильтрационной функции почек с использованием уровня цистатина С позволяет выявить в 1,7 раз больше пациентов с умеренно сниженной СКФ и на 21,4% больше лиц со снижением СКФ менее 60 мл/мин по сравнению с креатинином. Лица с ВНАД имеют снижение СКФ менее 60 мл/мин по цистатину С реже в 5,9 раз, чем больные с АГ, при сопоставимых значениях при расчете по креатинину. Микроальбуминурия имеется у 4,4% больных с АГ.
5. Выявлена ГЛЖ у 22,7% пациентов с ВНАД и АГ, из них у 68,6% имелась эксцентрическая ГЛЖ, у 31,4% – концентрическая ГЛЖ. Пациенты с АГ имеют концентрический тип ГЛЖ и ремоделирования чаще на 11,6% и 15,8% по сравнению с ВНАД, частота эксцентрической ГЛЖ в группах не различается. Среди молодых с ВНАД признаки сосудистой жесткости имеют 35,6%, что в 1,5 раза реже по сравнению с АГ (51,6%).

6. В отношении вероятности развития АГ выявлена мультипликативная значимость для среднесуточного САД на аорте (ОШ 1,2 [1,11; 1,45]), курения (ОШ 20,32 [3,09; 270,4]), общего холестерина (ОШ 2,74 [1,32; 6,93]), раннего семейного анамнеза (ОШ 8,55 [1,46; 85,9]). Многофакторная модель логистической регрессии имеет чувствительность 70,7%, специфичность – 100% для порогового значения вероятности АГ – 82,3%. Пороговые значения центрального САД среднесуточное >112 мм рт. ст., среднесуточного >116 мм рт. ст., средненочного >103 мм рт. ст. соответствуют АГ.
7. Согласно многофакторной модели логистической регрессии получены формулы для определения вероятности развития: гипертрофии левого желудочка, включающей в себя наличие ожирения и возраст (чувствительность – 87,5%, специфичность – 94,7% для порогового значения вероятности ГЛЖ – 38,4%); дилатации левого предсердия, включающей окружность талии, наличия гиперурикемии и возраста (чувствительность – 79%, специфичность – 75,3% для порогового значения вероятность увеличения ЛП 53,2%). Пороговые значения центрального САД для развития ГЛЖ среднесуточное >131 мм рт. ст., среднее >119 мм рт. ст., средненочное >96 мм рт. ст.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления факторов риска пациентам молодого возраста с ВНАД следует дополнительно оценивать потребление поваренной соли, уровень тревоги и депрессии по шкале HADS, ранний кардиоваскулярный анамнез; в перечень лабораторных исследований включать липидограмму, уровень мочевой кислоты.
2. Оценку гемодинамики следует проводить по показателям офисного АД и СМАД с интегрированной технологией «Vasotens» с учетом пороговых показателей аортального САД, соответствующих АГ: среднесуточное >112 мм рт. ст., среднедневное >116 мм рт. ст., средненочное >103 мм рт. ст.
3. Для оценки вероятности АГ у лиц с ВНАД следует использовать формулу, включающую показатели центрального САД в дневные часы, статус курения, уровень общего холестерина (ммоль/л), ранний семейный кардиоваскулярный анамнез.
4. Для оценки вероятности ГЛЖ и дилатации ЛП рекомендуется использовать формулу, включающую возраст, наличие ожирения и гиперурикемии. Пороговыми уровнями аортального САД для развития ГЛЖ считать среднесуточное >131 мм рт. ст., среднедневное >119 мм рт. ст., средненочное >120 мм рт. ст.
5. Для оценки фильтрационной функции почек следует определять креатинин и цистатин С с расчетом СКФ по обоим показателям.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АГТ	– антигипертензивная терапия
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
АПФ	– ангиотензин-превращающий фермент
ВНАД	– высоко-нормальное артериальное давление
ВНОК	– всероссийское научное общество кардиологов
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДМАД	– домашнее мониторирование артериального давления
ЕОК/ЕОАГ	– Европейское общество кардиологов/Европейское общество артериальной гипертензии
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– индекс курения
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
ИСАГ	– изолированная систолическая артериальная гипертензия
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер левого желудочка
КИМ	– комплекс интима-медиа
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
НТГ	– нарушенная толерантность к глюкозе
ОКБ	– отделенческая клиническая больница

ОКС	– острый коронарный синдром
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТ	– окружность талии
ОТС	– относительная толщина стенок левого желудочка
ОХС	– общий холестерин
ПА	– плечевая артерия
ПАД	– пульсовое артериальное давление
ПВЧПС	– порог вкусовой чувствительности к поваренной соли
ПГ	– предгипертония
ПОМ	– поражение органов-мишеней
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	– рандомизированные клинические исследования
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
САС	– симпато-адреналовая система
СД	– сахарный диабет
СДАГ	– систоло-диастолическая артериальная гипертензия
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
США	– Соединенные Штаты Америки
ТГ	– триглицериды
ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТИМ	– толщина интима-медия
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ФР	– фактор риска
ХБП	– хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦАД	– центральное артериальное давление
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧУЗ	– частное учреждение здравоохранения
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхокардиография
CKD-EPI	– ChronicKidneyDiseaseEpidemiology Collaboration
ESC/ESH	– European society of cardiology/European society of hypertension
SCORE	– Systemic coronary risk evaluation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
2. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение, контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14 – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
3. Арутюнов, Г.П. Патологические процессы в почках у больных хронической сердечной недостаточностью / Г.П. Арутюнов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 5. – С. 234-250.
4. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 5-13. – <https://doi.org/10.17116/terarkh20178915-13>.
5. Ватутин, Н.Т. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелев, А.Э. Дегтярева // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 21-29. – <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-4-21-29>.
6. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания в старческом возрасте / С.В. Тополянская, О.Н. Вакуленко, А.Е. Семашкова [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – № 5. – С. 457-464.
7. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней обусловленные некоторыми основными факторами риска / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2015. – 70 с. – https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878_rus.pdf;jsessionid=

8. Драпкина, О.М. Оценка частоты встречаемости и степени выраженности депрессии у пациентов с избыточной массой тела / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 53-56. – <https://doi.org/10.17116/profmed201720453-56>.
9. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями / Федеральная служба государственной статистики. – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare.
10. Комплекс программно-аппаратный суточного мониторингирования АД «БиПиЛаб» : руководство по эксплуатации. – ООО «Петр Телегин, 2016. – 56 с.
11. Котовская, Ю.В. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 26-33.
12. Маянская, С.Д. Показатели жесткости сосудистой стенки у молодых лиц с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии / С.Д. Маянская, И.А. Гребенкина, Е.Б. Лукша // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 12-17. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-12-17>.
13. Молчанова, О.В. Эффективность ограничения натрия в течение трехлетнего периода для контроля артериального давления у мужчин и женщин среднего возраста с высоким нормальным артериальным давлением / О.В. Молчанова, А.Н. Бритов, Г.Ф. Андреева // CardioСоматика. – 2015. – № S1. – С. 70.
14. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 123-130.
15. Погосова, Н.В. Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы / Н.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Ю.М. Юферева // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 5, № 85. – С. 98-102.

16. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ) / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, А.В. Орлов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 243-252. – doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252.
17. Профиль факторов риска среди лиц 25-64 лет с прегипертензией и нормальным артериальным давлением – есть ли отличия? / Ю.А. Баланова, А.Д. Деев, А.И. Имаева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 9.
18. Распространенность гипертензивных состояний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / И.В. Щенятская, Н.В. Дроботя, А.А. Пироженко, В.В. Калтыкова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 118-121.
19. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева, Ю.В. Жернакова [и др.] // Систем. гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 19-24.
20. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ / Ю.А. Баланова, А.В. Концевая, С.А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 5. – С. 42-52.
21. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013ГГ. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4-11. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
22. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 10. – С. 4-12.

23. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 4s4. – С. 1-27.
24. РУ № РЗН 2015/3050 Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа «Кобас 6000» (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями / ООО "Рош Диагностика Рус". – 04.09.2015. – URL: <https://nevacert.ru/reestr/med-reestr/rzn-2015-3050-10945/maket>.
25. Стародубова, А.В. Тенденции, возрастные и региональные особенности заболеваемости ожирением населения Российской Федерации в 1992-2012 гг. / А.В. Стародубова, В.И. Стародубов // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 32-40. – <https://doi.org/10.17116/profmed201720632-40>.
26. Статистические материалы «Заболеваемость взрослого населения России» / Министерство здравоохранения. – URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html> (дата обращения 25.09.2019).
27. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Ю.Е. Ефремова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 6-11. – <https://doi.org/10.26442/SG29159>.
28. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Н.С. Карамнова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 61-66. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-61-66>.
29. Шимановский, Н.Л. Комплексное влияние женских половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему : польза и риск / Н.Л. Шимановский // Международный медицинский журнал. – 2007. – Т. 3. – С. 51-55.
30. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией Клинические рекомендации / В. Williams, G. Mancía,

- W. Spiering [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 143-228.
31. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attribut-able to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2224-2260.
 32. A Meta-Analysis on Prehypertension and Chronic Kidney Disease / Y. Li, P. Xia, L. Xu [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0156575. – doi: 10.1371/journal.pone.0156575.
 33. Abdominal adipose tissue was associated with glomerular hyperfiltration among non- diabetic and normotensive adults with a normal body mass index / J. Lee, H.J. Kim, B. Cho [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. ID e0141364.
 34. Alarmingly high prevalence of hypertension and pre-hypertension in North India- results from a large cross-sectional STEPS survey / J.P. Tripathy, J.S. Thakur, G. Jeet [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. e0188619. – doi: 10.1371/journal.pone.0188619.
 35. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness web-based telemonitoring in patients at cardiovascular risk. First results of the VASOTENS (Vascular health ASsessment Of The hypertENSive patients) Registry / S. Omboni, I. Posokhov, G. Parati [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2019. – Vol. 00. – P. 1-14. – doi: 10.1111/jch.13623.
 36. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.S. Vasan, M.G. Larson, E.P. Leip [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1682-1686.
 37. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension / Y. Chen, J.H. Liu, Z. Zhen [et al.] // J. Investig. Med. – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 319-324. – doi: 10.1136/jim-2017-000513.
 38. Assessment of the association between serum uric acid levels and the incidence of hypertension in nonmetabolic syndrome subjects: A prospective observational

- study / Q. Chen, Y.J. Yin, W.Y. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 6. – P. e9765. – doi: 10.1097/MD.00000000000009765.
39. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis / D. Luo, Y. Cheng, H. Zhang [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m3222. – doi: 10.1136/bmj.m3222.
 40. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension / A. Bihorac, H. Tezcan, C. Ozener [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13. – P. 864-872.
 41. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China / Y. Chen, Y. Xia, X. Han [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, № 12. – P. e019037. – doi: 10.1136/bmjopen-2017-019037.
 42. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study / J.H. Ix, M.G. Shlipak, G.M. Chertow [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 2. – P. 173-179. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644286.
 43. Association of fried food intake with prehypertension and hypertension: the Filipino women's diet and health study / S.M.P. Provido, G.P. Abris, S. Hong [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 76-84. – doi: 10.4162/nrp.2020.14.1.76.
 44. Association of hypertension with depression and generalized anxiety symptoms in a large population-based sample of older adults / I. Maatouk, W. Herzog, F. Böhlen [et al.] // *Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 9. – P. 1711-1720. – doi: 10.1097/HJH.0000000000001006.
 45. Aurigemma, G.P. Cardiac remodeling in obesity / G.P. Aurigemma, G. De Simone, T.P. Fitzgibbons // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 142-152.
 46. Benoit, S.W. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments / S.W. Benoit, E.A. Ciccia, P. Devarajan // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 1019-1026. – doi: 10.1080/14737159.2020.1768849.

47. Berntson, J. Number of recent stressful life events and incident cardiovascular disease: Moderation by lifetime depressive disorder / J. Berntson, J.S. Patel, J.C. Stewart // *J. Psychosom. Res.* – 2017. – Vol. 99. – P. 149-154. – doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.008.
48. Central blood pressure: current evidence and clinical importance / C.M. McEniery, J.R. Cockcroft, M.J. Roman [et al.] // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1719-1725. – doi: 10.1093/eurheartj/eh565.
49. Central blood pressure predicts the development of hypertension in the general population / S. Tomonori, T. Hiroyuki, M. Masashi [et al.] // *Hypertens Res.* – 2020. – Vol. 43, № 11. – P. 1301-1308. – doi: 10.1038/s41440-020-0493-2.
50. Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring / P. Palatini, F. Saladini, L. Mos [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1810-1815.
51. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study) / N.I. Parikh, S.J. Hwang, Q. Yang [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 9. – P. 1194-1198. – doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.039.
52. Clinical depression, antidepressant use and risk of future cardiovascular disease / I. Rahman, K. Humphreys, A.M. Bennet [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 589-595. – doi: 10.1007/s10654-013-9821-z.
53. Cohort Study of Repeated Measurements of Serum Urate and Risk of Incident Atrial Fibrillation / S. Li, J. Cheng, L. Cui [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, № 13. – P. e012020. – doi: 10.1161/JAHA.119.012020.
54. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: A systematic review and network meta-analysis / L. Schwingshackl, A. Chaimani, C. Schwedhelm [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 59, № 16. – P. 2674-2687. – doi: 10.1080/10408398.2018.1463967.

55. Comparison of adiposity indices in relation to prehypertension by age and gender: A community-based survey in Henan, China / S. Wang, R. Peng, S. Liang [et al.] // Clin. Cardiol. – 2018. – Vol. 41, № 12. – P. 1583-1592. – doi: 10.1002/clc.23086.
56. Comparison of heritability of Cystatin C- and creatinine-based estimates of kidney function and their relation to heritability of cardiovascular disease / J. Arpegård, A. Viktorin, Z. Chang [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. e001467. – doi: 10.1161/JAHA.114.001467.
57. Comparison of microalbuminuria in 2 blood pressure categories of prehypertensive subjects / B.J. Kim, H.J. Lee, K.C. Sung [et al.] // Circ. J. – 2007. – Vol. 71, № 8. – P. 1283-1287.
58. Comparison of serum levels of Cystatin C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy / U. Wali, M.M. Hussain, N. Wali [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. – 2019. – Vol. 69, № 3. – P. 313-319.
59. Consequences of glomerular hyperfiltration: The role of physical forces in the pathogenesis of chronic kidney disease in diabetes and obesity / A. Chagnac, B. Zingerman, B. Rozen-Zvi [et al.] // Nephron. – 2019. – Vol. 143, № 1. – P. 38-42.
60. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project / S. Blankenberg, T. Zeller, O. Saarela [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 22. – P. 2388-97. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413.
61. Cystatin C and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study / S.W. van der Laan, T. Fall, A. Soumaré [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68, № 9. – P. 934-945. – doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.092.
62. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study / T. Keller, C.M. Messow, E. Lubos [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 314-320. – doi: 10.1093/eurheartj/ehn598.

63. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis / M. Hoke, J. Amighi, W. Mlekusch [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 674-679.
64. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons / M.G. Shlipak, M.J. Sarnak, R. Katz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2049-2060. – doi: 10.1056/NEJMoa043161.
65. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese / L. Ni, J. Lü, L.B. Hou [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 3287-3288.
66. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / R.P. Woitas, M.E. Kleber, A. Meinitzer [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 229, № 2. – P. 541-548. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.027.
67. DASH diet and change in serum uric acid over time / O. Tang, E.R. Miller 3rd, A.C. Gelber [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 36, № 6. – P. 1413-1417. – doi: 10.1007/s10067-017-3613-x.
68. Development of hypertension in adolescents with pre-hypertension / K.M. Redwine, A.A. Acosta, T. Poffenbarger [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160. – P. 98-103.
69. Diastolic Function Is Impaired in Patients With Prehypertension: Data From the EPIPorto Study / R. Ladeiras-Lopes, R. Fontes-Carvalho, E.M. Vilela [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. – 2018. – Vol. 71, № 11. – P. 926-934. English, Spanish. – doi: 10.1016/j.rec.2017.11.015.
70. Different association between renal hyperfiltration and mortality by sex / K.D. Yoo, H.J. Yoon, S.S. Hwang [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2017. – Vol. 22. – P. 804-810.
71. Differential diagnosis and treatment rates between systolic and diastolic hypertension in young adults: a multidisciplinary observational study /

- H.M. Johnson, C.M. Bartels, C.T. Thorpe [et al.] // *J. Clin. Hypertens* (Greenwich). – 2015. – Vol. 17. – P. 885-894.
72. Does Serum Uric Acid Status Influence the Association Between Left Atrium Diameter and Atrial Fibrillation in Hypertension Patients? / T.H. Hidru, Y. Tang, F. Liu [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 594788. – doi: 10.3389/fcvm.2020.594788.
 73. Early abnormalities of cardiovascular structure and function in middle-aged Korean adults with prehypertension: The Korean Genome Epidemiology study / S.H. Kim, G.Y. Cho, I. Baik [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 218-224. – doi: 10.1038/ajh.2010.213.
 74. Effect of Salt Intake on Plasma and Urinary Uric Acid Levels in Chinese Adults: An Interventional Trial / Y. Wang, C. Chu, K. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1434. – doi: 10.1038/s41598-018-20048-2.
 75. Effect of Serum Urate Lowering With Allopurinol on Blood Pressure in Young Adults: A Randomized, Controlled, Crossover Trial / A.L. Gaffo, D.A. Calhoun, E.J. Rahn [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, № 8. – P. 1514-1522. – doi: 10.1002/art.41749.
 76. Effect of Uric Acid Lowering on Renin-Angiotensin-System Activation and Ambulatory BP: A Randomized Controlled Trial / C.J. McMullan, L. Borgi, N. Fisher [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. 807-816. – doi: 10.2215/CJN.
 77. Effects of aging and persistent prehypertension on arterial stiffening / H. Tomiyama, H. Hashimoto, C. Matsumoto [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 217. – P. 130-134.
 78. Effects of Caloric Intake and Aerobic Activity in Individuals with Prehypertension and Hypertension on Levels of Inflammatory, Adhesion and Prothrombotic Biomarkers-Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial / E.N. Wagner, S. Hong, K.L. Wilson [et al.] // *Journal of clinical medicine.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 655. – doi: 10.3390/jcm9030655.

79. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride / N.A. Graudal, T. Hubeck-Graudal, G. Jurgens [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. CD004022. – doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub4.
80. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections / O. Gedikli, A. Kiris, S. Ozturk [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 84-89.
81. Egan, B. Prehypertension—prevalence, health risks, and management strategies / B. Egan, S. Stevens-Fabry // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 289-300. – doi: 10.1038/nrcardio.2015.17.
82. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring, European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asma, L. Beilin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 5. – P. 821-848.
83. Evaluation of prehypertension and masked hypertension rate among clinically normotensive patients / S. Unsal, A. Ozkara, T. Albayrak [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 218-224. – doi: 10.3109/10641963.2015.1047951.
84. Factors Associated with Pre-Hypertension Among Tehranian Adults: A Novel Application of Structural Equation Models / R. Taherian, S. Jalali-Farahani, M. Karimi [et al.] // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. e59706. – doi: 10.5812/ijem.59706.
85. Geometrical and functional changes of left heart in adults with prehypertension and hypertension: a cross-sectional study from China / T. Li, J. Yang, X. Guo [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2016. – Vol. 16. – P. 114. – doi: 10.1186/s12872-016-0286-3.
86. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2013 / C.J. Murray, K.F. Ortblad, C. Guinovart [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – P. 1005-1070.

87. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *The Lancet*. Elsevier. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766-781. – doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
88. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk / M. Tomaszewski, F.J. Charchar, C. Maric [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 8. – P. 816-821.
89. Hadaegh, F. Prehypertension tsunami: A decade follow-up of an Iranian adult population / F. Hadaegh, M. Hashemina, H. Abdi // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. 412.
90. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic [et al.] // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 7. – P. 1312-1319. – doi: 10.1097/HJH.0000000000002063.
91. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study / M. Leitschuh, L.A. Cupples, W. Kannel [et al.] // *Hypertension*. – 1991. – Vol. 17, № 1. – P. 22-27.
92. High prevalence of prehypertension and hypertension in a working population in Hungary / B. Sonkodi, S. Sonkodi, S. Steiner [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 204-208. – doi: 10.1038/ajh.2011.199.
93. Hong, K. Risk factors of the progression to hypertension and characteristics of natural history during progression: A national cohort study / K. Hong, E.S. Yu, B.C. Chun // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. e0230538. – doi: 10.1371/journal.pone.0230538.
94. Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils / F. Soriguer, G. Rojo-Martínez, M.C. Dobarganes [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78. – P. 1092-1097.
95. Hyperuricemia as a Risk Factor for Atrial Fibrillation Due to Soluble and Crystallized Uric Acid / F. Taufiq, P. Li, J. Miake, I. Hisatome // *Circ. Rep.* – 2019. – Vol. 1, № 11. – P. 469-473. – doi: 10.1253/circrep.CR-19-0088.
96. Impact of Cardiovascular Factors on Pulse Wave Velocity and Total Vascular Resistance in Different Age Group Patients with Cardiovascular Disorders /

- A. Ghosh, A. Dharmarajan, P.K. Swain [et al.] // *Curr. Aging. Sci.* – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 261-268. – doi: 10.2174/1874609812666190226151500.
97. Impact of Prehypertension on the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in a Chinese Rural Cohort / W. Duan, J. Wu, S. Liu [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 33, № 5. – P. 465-470. – doi: 10.1093/ajh/hpaa019.
 98. Incidence of Prehypertension and Hypertension in Rural India, 2012-2018: A Sex-Stratified Population Based Prospective Cohort Study / R.K. Rai, C. Kumar, P. Kumar Singh [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. 552-562. – doi: 10.1093/ajh/hpaa034.
 99. Independent and combined effects of triglyceride-glucose index on prehypertension risk: a cross-sectional survey in China / H. Xie, J. Song, L. Sun [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 1-8. – doi: 10.1038/s41371-020-0321-9.
 100. Influence of early-life body mass index and systolic blood pressure on left ventricle in adulthood – the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / S.J. Heiskanen, J.A. Hernesniemi, S. Ruohonen [et al.] // *Ann. Med.* – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 160-168. – doi: 10.1080/07853890.2020.1849785.
 101. Investigating the effect of DASH diet on blood pressure of patients with type 2 diabetes and prehypertension: Randomized clinical trial / R. Hashemi, M. Rahimlou, S. Baghdadian, M. Manafi // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 1-4. – doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.014.
 102. Is prehypertension an independent predictor of target organ changes in young-to-middle-aged persons of African descent? / G.R. Norton, M. Maseko, E. Libhaber [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2279-8727.
 103. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study / Y. Yano, J. Stamler, D.B. Garside [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 327-335. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.060.

104. Isolated systolic hypertension in young males: a scoping review Scott et al. / H. Scott, J.M. Barton, N.B. Amy [et al.] // *Clinical Hypertension*. – 2021. – Vol. 27. – P. 12. – doi.org/10.1186/s40885-021-00169-z.
105. Isolated systolic hypertension of the young and its association with central blood pressure in a large multi-ethnic population. The HELIUS study / D.W.E. Schattenkerk, J. van Gorp, L. Vogt [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol. 25, № 13. – P. 1351-1359 – doi: 10.1177/2047487318777430journals.sagepub.com/home/ejps.
106. Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low / F. Saladini, M. Santonastaso, L. Mos [et al.] // *J. Hypertens.* 2011. – Vol. 29. – P. 1311-1319.
107. Ivanovic, B. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin / B. Ivanovic, M. Tadic // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2015. – Vol. 15, № 6. – P. 403-414. – doi: 10.1007/s40256-015-0128-1.
108. Jaarin, K. Heated cooking oils and its effect on blood pressure and possible mechanism: a review / K. Jaarin, N. Masbah, S.H. Nordin // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 9. – P. 626-636.
109. Kanazawa, I. Prehypertension increases the risk of atherosclerosis in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus / I. Kanazawa, T. Sugimoto // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0201055. – doi: 10.1371/journal.pone.0201055.
110. Kang, Y. Association between fried food consumption and hypertension in Korean adults / Y. Kang, J. Kim // *British Journal of Nutrition*. – 2016. – Vol. 115, № 1. – P. 87-94. – doi: 10.1017/S000711451500402.
111. European Society of Hypertension Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / A. Levin, P.E. Stevens, R.W. Bilous [et al.] // *Kidney International Supplements*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – doi:10.1038/kisup.2012.48. – <http://www.kidney-international.org>.

112. Kim, S.C. Risk of incident atrial fibrillation in gout: a cohort study / S.C. Kim, J. Liu, D.H. Solomon // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 8. – P. 1473-1478. – doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208161.
113. Kimura, G. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events / G. Kimura, Y. Dohi, M. Fukuda // *Hypertens Res.* – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 515-520.
114. Knight, E.L. High-normal blood pressure and microalbuminuria / E.L. Knight, H.M. Kramer, G.C. Curhan // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 588-595.
115. Lakatta, E.G. Cardiovascular ageing in health sets the stage for cardiovascular disease / E.G. Lakatta // *Heart Lung Circ.* – 2002. – Vol. 11. – P. 76-91.
116. Lau, D.H. Hypertension, Prehypertension, Hypertensive Heart Disease, and Atrial Fibrillation / D.H. Lau, H.A. Shenasa, M. Shenasa // *Card. Electrophysiol. Clin.* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 37-45. – doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.009.
117. Lorell, B.H. Left Ventricular Hypertrophy / B.H. Lorell, B.A. Carabello // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 4. – P. 470-479. – doi: 10.1161/01.CIR.102.4.470.27.
118. Lowering cholesterol, blood pressure, or both to prevent cardiovascular events: results of 8.7 years of follow-up of Heart Outcomes Evaluation Prevention (HOPE)-3 study participants / J. Bosch, E.M. Lonn, H. Jung [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 31. – P. 2995-3007. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab225.
119. Ma, M. Prehypertension and its optimal indicator among adults in Hubei Province, Central China, 2013-2015 / M. Ma, X. Tan, S. Zhu // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 532-538. – doi: 10.1080/10641963.2017.1281948.
120. Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors / R. Bigazzi, S. Bianchi, D. Baldari [et al.] // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 195-199.
121. Nakamura, K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease / K. Nakamura, J. Fuster, K. Walsh // *J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 4. – P. 250-259. – doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006.

122. National prevalence and associated risk factors of hypertension and prehypertension among Vietnamese adults / H.T. Do, J.M. Geleijnse, M.B. Le [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 89-97. – doi: 10.1093/ajh/hpu092.
123. New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population / Y. Yano, S. Fujimoto, Y. Sato [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 12. – P. 2371-7; discussion 2377. – doi: 10.1097/HJH.0000000000000344.
124. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community / O. Melander, C. Newton-Cheh, P. Almgren [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302, № 1. – P. 49-57. – doi: 10.1001/jama.2009.943.
125. Obesity and Overweight Fact Sheet N°311 / World Health Organization. – 2014. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
126. Opposing effects of sodium intake on uric acid and blood pressure and their causal implication / S.P. Juraschek, H.K. Choi, O. Tang [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2016. – Vol. 10, № 12. – P. 939-946.e2. – doi: 10.1016/j.jash.2016.10.012.
127. Palaniappan, L. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III / L. Palaniappan, M. Carnethon, S.P. Fortmann // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16, № 11, Pt 1. – P. 952-958. – doi: 10.1016/s0895-7061(03)01009-4.
128. Pena-Hernandez, C. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring / C. Pena-Hernandez, K. Nugent, M. Tuncel // *J. Prim. Care Community Health.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2150132720940519. – doi: 10.1177/2150132720940519.
129. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, D. Terentes-Printzios [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 556-562. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779.
130. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories / P.W.F. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1837-1847 – doi: 10.1161/01.CIR.97.18.1837.

131. Pré-hipertensão arterial em comunidades quilombolas do sudoeste da Bahia, Brasil [Arterial prehypertension in slave-descendant communities in southeast Bahia State, Brazil] / V.M. Bezerra, A.C.S. Andrade, D.S. Medeiros, W.T. Caiaffa // *Cad. Saude Publica.* – 2017. – Vol. 33, № 10. – P. e00139516. – doi: 10.1590/0102-311X00139516.
132. Pre-Hypertension among Young Adults (20-30 Years) in Coastal Villages of Udupi District in Southern India: An Alarming Scenario / S. Kini, V.G. Kamath, M.M. Kulkarni [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e0154538. – doi: 10.1371/journal.pone.0154538.
133. Prehypertension and psychosocial risk factors among university students in ASEAN countries / K. Peltzer, S. Pengpid, V. Sychareun [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 230. – doi: 10.1186/s12872-017-0666-3.
134. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of 47 cohort studies / M. Han, Q. Li, L. Liu [et al.] // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 12. – P. 2325-2332. – doi: 10.1097/HJH.0000000000002191.
135. Prehypertension and socioeconomic status: A cross-sectional study in Chongqing, China / R. Zhang, R. Deng, P. Shen [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2017. – Vol. 39, № 8. – P. 774-780. – doi: 10.1080/10641963.2017.1334794.
136. Pre-hypertension and subclinical cardiac damage: A meta-analysis of echocardiographic studies / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 270. – P. 302-308. – doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.031.
137. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness / D. Karasek, H. Vaverkova, M. Halenka [et al.] // *Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2013. – Vol. 157, № 1. – P. 41-49. – doi: 10.5507/bp.2012.046.
138. Prevalence and Associated Factors of Prehypertension and Hypertension in Iranian Population: The Lifestyle Promotion Project (LPP) / J.S. Tabrizi, H. Sadeghi-

- Bazargani, M. Farahbakhsh [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. e0165264. – doi: 10.1371/journal.pone.0165264.
139. Prevalence and Correlates of Prehypertension Among Adults in Urban South India / P.M. Parthaje, B. Unnikrishnan, K.R. Thankappan [et al.] // Asia Pac. J. Public Health. – 2016. – Vol. 28, № 1, Suppl. – P. 93S-101S. – doi: 10.1177/1010539515616453.
 140. Prevalence and Correlates of Prehypertension and Hypertension among Adults in Northeastern China: A Cross-Sectional Study / G. Yang, Y. Ma, S. Wang [et al.] // Int. J. Environ Res. Public Health. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 82. – doi: 10.3390/ijerph13010082.
 141. Prevalence and risk factors associated with hypertension and prehypertension in a working population at high altitude in China: a cross-sectional study / Y. Shen, C. Chang, J. Zhang [et al.] // Environ Health Prev Med. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 19. – doi: 10.1186/s12199-017-0634-7.
 142. Prevalence and risk factors associated with prehypertension in Shunde District, southern China / Y. Huang, W. Qiu, C. Liu [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4, № 11. – P. e006551. – doi: 10.1136/bmjopen-2014-006551.
 143. Prevalence and Risk Factors of Prehypertension and Hypertension in Southern China / L. Hu, X. Huang, C. You [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0170238. – doi: 10.1371/journal.pone.0170238.
 144. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012 / C.L. Ogden, M.D. Carroll, B.K. Kit [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – P. 806-814.
 145. Prevalence of Prehypertension in Mexico and Its Association With Hypomagnesemia / M. Rodríguez-Ramírez, L.E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015. – Vol. 28, № 8. – P. 1024-1030. – doi: 10.1093/ajh/hpu293.
 146. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study / R.B. D'Agostino, M.W. Russell, D.M. Huse [et al.] // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 139, № 2, Pt 1. – P. 272-81.

147. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: A metaanalysis / A.M. Roest, E.J. Martens, J. Denollet [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2010. – Vol. 72. – P. 563-569.
148. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease / Y. Ishikawa, J. Ishikawa, S. Ishikawa [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 8-13. – doi: 10.1016/j.je.2016.08.001.
149. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks / A. Selassie, C.S. Wagner, M.L. Laken [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58. – P. 579-587.
150. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology / N. Pogossova, H. Saner, S.S. Pedersen [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1290-1306.
151. Pulsatile Load Components, Resistive Load and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / P. Zamani, S.M. Lilly, P. Segers [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 988-995. – doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.011.
152. Radchenko, G.D. Predictors of high central blood pressure in young with isolated systolic hypertension / G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Y.M. Sirenko // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 321-328.
153. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277-314. – doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
154. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans / T.L. Goodfriend, B. Egan, K. Stepniakowski [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – P. 30-36.

155. Risk factors for prehypertension and their interactive effect: a cross-sectional survey in China / J. Song, X. Chen, Y. Zhao [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 182. – doi: 10.1186/s12872-018-0917-y.
156. Rogoza, A.N. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens ® and SphygmoCor ® technology / A.N. Rogoza, A.A. Kuznetsov // Research Reports in Clinical Cardiology. – 2012. – Vol. 3. – P. 27-33. – doi: 10.2147/RRCC.S30994.
157. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans / M.H. Weinberger, N.S. Fineberg, S.E. Fineberg [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, № 2, Pt 2. – P. 429-432.
158. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease / P. Muntner, D. Mann, J. Winston [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 54-57. – doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.098.
159. Serum Uric Acid and Prehypertension Among Adults Free of Cardiovascular Diseases and Diabetes: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) / P.A. Lotufo, C.P. Baena, I.S. Santos, I.M. Bensenor // Angiology. – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 180-186. – doi: 10.1177/0003319715585037.
160. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study / L. Liu, Y. Gu, C. Li [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2017. – Vol. 31. – P. 116-120. – doi: 10.1038/jhh.2016.48.
161. Sharma, A.M. Salt sensitivity as a phenotype for genetic studies of human hypertension / A.M. Sharma // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11, № 6. – P. 927-929.
162. Sodium sensitive hypertension: Can it be assessed by measuring uric acid levels? / S. Radenkovic, G. Kocic, D. Stojanovic [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. e117.

163. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension / A. Morimoto, T. Uzu, T. Fujii [et al.] // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 1734-1737.
164. Sowers, J.R. Metabolic risk factors and renal disease / J.R. Sowers // *Kidney Int*. – 2007. – Vol. 71, № 8. – P. 719-720.
165. The Association Between Glycosylation of Immunoglobulin G and Hypertension: A Multiple Ethnic Cross-Sectional Study / Y. Wang, L. Klarić, X. Yu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 17. – P. e3379. – doi: 10.1097/MD.00000000000003379.
166. The association between hyperuricemia and left atrial enlargement in healthy adults / D. Fang, N. Wang, Q. Chen [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 14. – P. 1176. – doi: 10.21037/atm-21-3402.
167. The Key Role of Uric Acid in Oxidative Stress, Inflammation, Fibrosis, Apoptosis, and Immunity in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation / Y. Deng, F. Liu, X. Yang, Y. Xia // *Front Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 641136. – doi: 10.3389/fcvm.2021.641136.
168. The Role of Uric Acid in Hypertension of Adolescents, Prehypertension and Salt Sensitivity of Blood Pressure / Y. Wang, J.W. Hu, Y.B. Lv [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 790-795. – doi: 10.12659/msm.899563.
169. The stressors of being young and Black: Cardiovascular health and Black young adults / A.K. Lee, M.A. Corneille, N.M. Hall [et al.] // *Psychol. Health*. – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 578-591. – doi: 10.1080/08870446.2015.1127373.
170. The 2017 ACC/AHA stage 1 hypertension is associated with arterial stiffness: a prospective analysis / S. Liu, S. Wu, J. Niu [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 10075-10086. – doi: 10.18632/aging.202764.
171. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers / T.Y. Kuznetsova, V.A. Korneva, E.N. Bryantseva [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 247-251. – doi: 10.2147/VHRM.S61978.

172. Thitiwuthikiat, P. Prehypertension and high serum uric acid increase risk of arterial stiffness / P. Thitiwuthikiat, D. Siri Wittayawan, T. Nuamchit // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2017. – Vol. 77, № 8. – P. 673-678. – doi: 10.1080/00365513.2017.1397287.
173. Trends in Prehypertension and Hypertension Risk Factors in US Adults: 1999-2012 / J.N. Booth 3rd, J. Li, L. Zhang [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 275-284. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.09004.
174. Twenty-four-hour ambulatory central blood pressure in adolescents and young adults: association with peripheral blood pressure and preclinical organ damage / A. Ntineri, A. Kollias, I. Bountzona [et al.] // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 10. – P. 1980-1988. – doi: 10.1097/HJH.0000000000002518.
175. Twenty-Four-Hour Central Pulse Pressure for Cardiovascular Events Prediction in a Low-Cardiovascular-Risk Population: Results From the Bordeaux Cohort / A. Cremer, R. Boulestreau, P. Gaillard [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 5. – P. e008225. – doi: 10.1161/JAHA.117.008225.
176. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study / M. Kuwabara, I. Hisatome, K. Niwa [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 78-86. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
177. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D.B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 269-275. – doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.
178. U.S.Department of Health and Human Services – Center for Disease Control and Prevention. – 2014. – URL: <http://www.cdc.gov/obesity/data/index.html>.
179. Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS Registry / S. Omboni, I. Posokhov, G. Parati [et al.] // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 701-715. – doi: 10.1097/HJH.0000000000002312.

180. Weinberger, M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans / M.H. Weinberger // Hypertension. – 1996. – Vol. 27, Pt 2. – P. 481-490.
181. Will Exercise Advice Be Sufficient for Treatment of Young Adults With Prehypertension and Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Williamson, C. Foster, H. Reid [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 78-87. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07431.
182. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. e13-115. – doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.