

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.1-06

Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

А. И. Чернявина, Н. М. Сюзева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Чернявина Анна Ивановна,
ФГБОУ ВПО «Пермский ГМУ
им. акад. Е. А. Вагнера»
Минздрава России,
ул. Петropавловская, д. 26, Пермь,
Россия, 614000.
E-mail: anna_chernyavina@list.ru

Статья поступила в редакцию
03.07.22 и принята к печати 11.07.22.

Резюме

Цель исследования — определить предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии (АГ) у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска (ССР). **Материалы и методы.** В исследование было включено 94 пациента с леченой АГ низкого и умеренного ССР без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст — $42,24 \pm 8,08$ года. Пациентам проводилось обследование в соответствии с Рекомендациями по АГ Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (2020 год). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия маскированной ночной АГ. Первую группу составили 54 (57,4 %) пациента с маскированной ночной АГ, вторую группу — 40 (42,6 %) больных АГ и целевыми показателями офисного артериального давления (АД), АД по данным суточного мониторирования АД. **Результаты.** При проведении корреляционного анализа выявлена прямая высокой степени зависимости связь между систолическим АД в ночное время и уровнем мочевой кислоты ($r = 0,62$, $p < 0,001$), прямая умеренная взаимосвязь с сердечно-лодыжечно-сосудистым индексом (CAV11) ($r = 0,31$, $p = 0,002$), обратная умеренная взаимосвязь с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,47$, $p < 0,001$). При проведении логистического регрессионного анализа и построении ROC-кривой выявлены следующие предикторы развития маскированной ночной АГ: повышение мочевой кислоты более 389 мкмоль/л, снижение ЛПВП менее 1,49 ммоль/л, увеличение индекса CAV11 более 6,9. **Заключение.** У эффективно леченных больных АГ умеренного и низкого ССР развитие маскированной ночной АГ ассоциировано с повышением уровня мочевой кислоты более 389 мкмоль/л независимо от пола, увеличением индекса CAV11 более 6,9 и снижением уровня ЛПВП менее 1,49 ммоль/л.

Ключевые слова: предикторы, маскированная ночная артериальная гипертензия, низкий сердечно-сосудистый риск, умеренный сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Чернявина А. И., Сюзева Н. М. Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):376–385. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-376-385

Predictors of the development of masked nocturnal hypertension in treated patients of low and moderate cardiovascular risk

A. I. Chernyavina, N. M. Syuzeva
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:
Anna I. Chernyavina,
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya street, Perm,
614000 Russia.
E-mail: anna_chernyavina@list.ru

Received 03 July 2022;
accepted 11 July 2022.

Abstract

Objective. To determine the predictors of the development of masked nocturnal hypertension (HTN) in treated patients of low and moderate cardiovascular risk (CVR). **Design and methods.** The study included 94 patients with treated HTN of low and moderate CVR without verified cardiovascular diseases. The median age was $42,24 \pm 8,08$ years. Patients were examined in accordance with the Clinical guidelines on HTN of the Russian Society of Cardiology, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (2020). Patients were divided into two groups depending on the presence or absence of masked nocturnal hypertension. The first group consisted of 54 (57,4%) patients with masked nocturnal hypertension, the second group — 40 (42,6%) patients with HTN and target indicators of office blood pressure (BP) and BP according to 24-hour BP monitoring. **Results.** A direct strong correlation between systolic BP at night and uric acid levels ($r = 0,62$, $p < 0,001$), a direct moderate relationship with the cardio-ankle-vascular index (CAVI1) ($r = 0,31$, $p = 0,002$), and an inverse moderate relationship with the concentration of high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) ($r = -0,47$, $p < 0,001$) were found. When conducting logistic regression analysis and constructing a ROC-curve, the following predictors of the development of masked nocturnal HTN were established: an increase in uric acid $> 389 \mu\text{mol/l}$, a decrease in HDL $< 1,49 \text{ mmol/l}$, an increase in the CAVI1 index $> 6,9$. **Conclusions.** In effectively treated patients with HTN with moderate and low CVR, the development of masked nocturnal HTN is associated with an increase in uric acid levels $> 389 \mu\text{mol/l}$, regardless of sex, an increase in the CAVI1 index $> 6,9$ and a decrease in HDL cholesterol levels $< 1,49 \text{ mmol/l}$.

Key words: predictors, masked nocturnal hypertension, low cardiovascular risk, moderate cardiovascular risk

For citation: Chernyavina AI, Syuzeva NM. Predictors of the development of masked nocturnal hypertension in treated patients of low and moderate cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):376–385. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-376-385

Введение

Известно, что маскированная артериальная гипертензия (АГ) характеризуется повышением амбулаторного артериального давления (АД), измененного вне медицинского учреждения. При этом у пациентов регистрируются нормальные показатели офисного (клинического) АД [1].

Маскированная АГ в настоящее время рассматривается как фенотип высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, а также поражения органов-мишеней, таких как сердце, почки и сосуды [2, 3].

По данным литературы, среди факторов риска развития маскированной АГ описаны возраст, муж-

ской пол, повышение индекса массы тела (ИМТ), курение и употребление алкоголя, дислипидемия [4–6].

Не вызывает сомнений тот факт, что наследственная предрасположенность и полиморфизм определенных генов играют роль в развитии АГ [7]. Кроме этого, наличие АГ взаимосвязано с возрастом и увеличением артериальной жесткости [8]. Тем не менее в отношении маскированной АГ в литературе имеются скудные сведения о том, что экспрессия определенных генов, пожилой возраст являются предикторами ее развития; ряд исследователей считают, что у молодых больных чаще наблюдается именно этот фенотип АГ [4, 5, 9]. Предикторы развития маскированной АГ в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска (ССР) в литературе практически не представлены.

Таким образом, определение предикторов развития маскированной ночной АГ у леченых пациентов низкого и умеренного ССР является одним из перспективных направлений в кардиологии, обеспечивающих раннее выявление факторов риска ее развития, что позволит предотвратить поражение органов-мишеней, возникновение сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Цель исследования — определить предикторы развития маскированной ночной АГ у леченых пациентов низкого и умеренного ССР.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проведено проспективное наблюдательное клиническое исследование.

Критерии включения в исследование были следующие: наличие верифицированной гипертонической болезни в анамнезе; постоянный прием антигипертензивной терапии, по показаниям — статинов; целевые показатели офисного АД и АД при домашнем измерении, среднесуточные показатели АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) < 135/85 мм рт. ст., наличие умеренного и низкого риска по шкале SCORE.

В исследование не включались пациенты с вторичными формами АГ, гипертрофией левого желудочка, хронической болезнью почек, когнитивными нарушениями, гипертонической ретинопатией, при наличии в анамнезе ассоциированных клинических состояний и сахарного диабета 2-го типа, онколо-

гическими и другими заболеваниями, требующими постоянного специфического лечения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями, психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным.

Для оценки ССР использовали Российские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике (2017). У пациентов старше 40 лет ССР оценивали с помощью шкалы SCORE, у пациентов младше 40 лет применяли шкалу относительного риска. Среди факторов ССР определяли в крови концентрацию глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов, натрия, калия.

Всем пациентам было измерено офисное (клиническое) АД, проведено СМАД с помощью аппарата Card(X)plore (Meditech, Венгрия). Определялись амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД).

Для верификации маскированной ночной АГ использовались следующие критерии: уровень среднесуточного амбулаторного АД < 135/85 мм рт. ст., средненочного амбулаторного АД $\geq$ 120/70 мм рт. ст. независимо от уровня среднесуточного амбулаторного АД при значении офисного АД < 140/90 мм рт. ст.

С целью исключения хронической болезни почек рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и определялось наличие повышенной экскреции альбумина/белка с мочой с помощью тест-полосок.

С целью исключения гипертрофии левого желудочка и хронической сердечной недостаточности проводилась эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка по методу Симпсона, объема левого предсердия и индекса массы миокарда левого желудочка, диастолической функции левого желудочка. Также определялась концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Expert Plus Microplate Reader (Biochrom, Великобритания). Диагностическим критерием хронической сердечной недостаточности считали концентрацию NT-proBNP более 125 пг/мл.

Для исключения атеросклеротического поражения сонных и периферических артерий всем больным проводилось дуплексное ультразвуковое сканирование.

Для исключения гипертонической ретинопатии проводилась фундоскопия.

Для оценки функционального состояния артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с определением сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI), каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ) (PWVcf), СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), СПВ плечевой артерии (B-PWV), СПВ в аорте (PWVa), СПВ в сонной артерии (C-PWV) и индекс аугментации (R-AI).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. В зависимости от распределения данных для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD); при распределении, отличающемся от нормального, определялась медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения: для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна–Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена.

Оценка прогностической значимости кандидатов-предикторов развития маскированной ночной АГ проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC — Area Under Curve) $> 0,5$ при $p < 0,05$. Для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированно-

го согласия, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Результаты

За 3 года на амбулаторном приеме врачом-кардиологом последовательно в исследование было включено 94 пациента трудоспособного возраста с леченой АГ низкого и умеренного ССР. Средний возраст пациентов составил $42,24 \pm 8,08$ года. Среди обследованных оказалось 58 (61,7%) мужчин и 36 (38,3%) женщин.

Больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 54 (57,4%) пациента с АГ, которые соответствовали критериям маскированной ночной АГ, вторую группу составили 40 (42,6%) больных с целевыми показателями офисного АД, среднесуточного, среднедневного и средненочного АД по данным СМАД.

Группы статистически значимо не отличались по структуре и тяжести сопутствующей терапии, по структуре и дозам постоянной медикаментозной терапии, показателям эхокардиографии, дуплексного ультразвукового сканирования сонных и периферических артерий, фундоскопии, результатам тестирования на альбуминурию.

Пациенты в группе с маскированной ночной АГ имели статистически значимо более высокие показатели среднесуточного, средненочного САД и ДАД по данным СМАД (табл. 1).

При сравнительном анализе между группами 27 клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей, рассматриваемых как кандидаты-предикторы развития маскированной ночной АГ, 10 показателей имели статистически значимые различия. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали только три показателя ($p < 0,001$). AUC составила 0,981 ($p < 0,001$), общая диагностическая эффективность составила 92,6% ($p < 0,05$).

Основные клинико-анамнестические показатели по группам обследуемых представлены в таблице 2.

Выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи между САД в ночное время и ИМТ, а также окружностью талии ($r = 0,24$, $p = 0,019$ и $r = 0,39$, $p < 0,001$ соответственно). При построении логистической регрессии данные показатели не показали прогностической значимости.

Лабораторные показатели по группам обследуемых представлены в таблице 3.

Несмотря на выявленную статистическую значимость различий между группами по таким показателям, как сывороточный креатинин, общий холестерин и ХС ЛПНП, при проведении корреля-

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ ОФИСНОГО, АМБУЛАТОРНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 94)**

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 54)	Пациенты без МАГ (n = 40)	p-значение
САД офисное, мм рт. ст.	135,02 ± 3,09	134,16 ± 4,27	0,261
ДАД офисное, мм рт. ст.	84,76 ± 4,17	83,97 ± 3,72	0,343
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	140,14 ± 6,77	130,97 ± 3,66	< 0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	91,0 ± 8,09	81,11 ± 4,24	< 0,001
Среднедневное САД, мм рт. ст.	134,09 ± 9,44	131,04 ± 8,13	0,104
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	83,31 ± 6,49	82,88 ± 7,51	0,767
Средненочное САД, мм рт. ст.	141,64 ± 8,21	118,01 ± 6,14	< 0,001
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	88,12 ± 5,23	69,01 ± 3,44	< 0,001

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 94)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 54)	Пациенты без МАГ (n = 40)	p-значение
Мужчины/женщины, абс/%	41/75,9 13/24,1	17/42,5 23/57,5	0,003 0,003
Возраст, годы	41,26 ± 7,99	43,58 ± 8,11	0,163
Курение, абс/%	15/27,8	7/17,5	0,395
НФА, абс/%	24/44,4	19/47,5	0,933
ИМТ, кг/м ²	28,83 ± 3,02	27,45 ± 3,39	0,020
ОТ, см	96,74 ± 9,08	90,08 ± 8,24	< 0,001
ЧСС, уд/мин	67,65 ± 9,14	67,64 ± 9,73	0,309

Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; НФА — низкая физическая активность; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЧСС — частота сердечных сокращений.

ционного анализа статически значимых связей этих показателей с ночным САД и ДАД не было получено.

Корреляционный анализ показал, что между САД в ночное время и концентрацией мочевой кислоты в крови имеется статистически значимая прямая высокой степени зависимости взаимосвязь, а с ХС ЛПВП — статистически значимая обратная умеренной степени зависимости взаимосвязь ($r = 0,62$, $p < 0,001$ и $r = -0,47$, $p < 0,001$ соответственно). При построении логистической регрессии данные показатели продемонстрировали прогностическую значимость.

При построении ROC-кривой для всех значений мочевой кислоты была получена точка отсечения 389 мкмоль/л ($AUC = 0,84$, $p < 0,001$) (рис. 1).

Следовательно, значение мочевой кислоты более 389 мкмоль/л позволяет рассматривать его как предиктор развития ночной маскированной АГ. Чувствительность и специфичность данного предиктора составили 59,3% и 97,5% соответственно ($p < 0,05$ для всех).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений ХС ЛПВП как кандидата-предиктора ночной маскированной АГ был получен наиболее оптимальный порог отсечения — 1,49 ммоль/л ($AUC = 0,768$, $p < 0,001$) (рис. 2). Следовательно, ХС ЛПВП менее 1,49 ммоль/л следует рассматривать как предиктор развития ночной маскированной АГ у пациентов низкого и умеренного ССР. Чувствительность и специфичность данного пре-

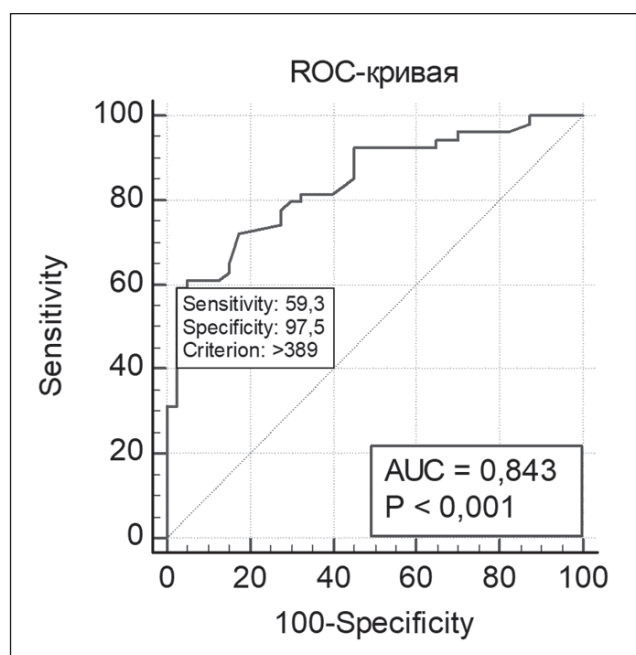
Таблица 3

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 94)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 54)	Пациенты без МАГ (n = 40)	p-значение
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,02 ± 1,41	4,78 ± 1,12	0,377
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	75 [70; 82]	69 [67; 75]	0,001
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	100,05 [89,80; 109,10]	99,70 [91,15; 08,50]	0,077
Мочевая кислота, мкмоль/л	400 [349; 432]	300 [272; 345]	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,57 [5,06; 6,30]	5,52 [5,03; 6,30]	0,043
ХС ЛНПН, ммоль/л	3,54 [3,05; 4,20]	3,63 [3,18; 3,97]	0,032
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 [1,00; 1,40]	1,50 [1,24; 1,81]	0,017
Триглицериды, ммоль/л	1,54 [1,01; 2,01]	1,26 [0,88; 1,81]	0,056
Калий, ммоль/л	4,2 [3,8; 5,0]	4,0 [3,7; 4,8]	0,349
Натрий, ммоль/л	139 [137; 144]	138 [137; 145]	0,894
Гемоглобин, г/л	154,75 ± 13,62	143,06 ± 19,00	0,177
NT-proBNP, пг/мл	101 [28; 119]	87 [24; 108]	0,123

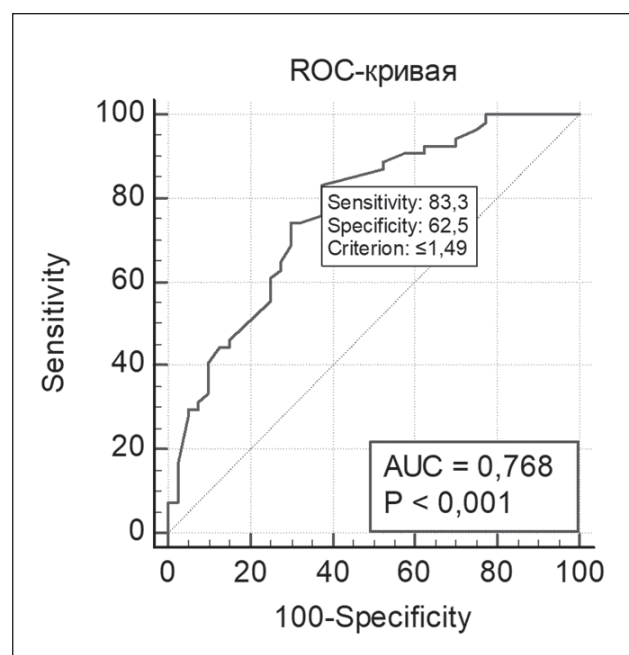
Примечание: МАГ — маскированная артериальная гипертензия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛНПН — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СКD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 1. ROC-кривая для мочевой кислоты как предиктора развития ночной маскированной артериальной гипертензии



Примечание: ROC — receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника); AUC — area under curve (площадь под кривой); Sensitivity — чувствительность метода; 100-Specificity — специфичность метода, criterion — критерий.

Рисунок 2. ROC-кривая для холестерина липопротеинов высокой плотности как предиктора развития ночной маскированной артериальной гипертензии



Примечание: ROC — receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника); AUC — area under curve (площадь под кривой); Sensitivity — чувствительность метода; 100-Specificity — специфичность метода, criterion — критерий.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОПЛЕТИЗМОГРАФИИ, ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 92)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	p-значение
PWVcf, м/с	10,00 [8,30; 11,30]	9,90 [7,90; 12,70]	0,639
CAVI1	7,15 [6,80; 7,50]	7,05 [6,70; 7,65]	0,036
R-PWV, м/с	12,54 ± 1,57	12,24 ± 1,32	0,769
L-PWV, м/с	12,32 ± 1,27	12,28 ± 1,36	0,921
B-PWV, м/с	6,35 ± 0,95	6,54 ± 1,08	0,060
PWVa, м/с	6,40 [5,10; 8,20]	6,45 [4,90; 7,90]	0,425
C-PWV, м/с	5,10 [3,50; 7,20]	4,35 [3,05; 7,30]	0,406
R-AI	0,95 [0,83; 1,14]	0,94 [0,85; 1,07]	0,031

Примечание: PWVcf — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны; CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс; R-PWV — скорость распространения пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте справа; L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте слева; B-PWV — скорость распространения пульсовой волны плечевой артерии; PWVa — скорость распространения пульсовой волны в аорте; C-PWV — скорость пульсовой волны в сонной артерии; R-AI — индекс аугментации.

диктора составили 83,3 % и 62,5 % соответственно ($p < 0,05$ для всех).

В таблице 4 представлено сравнение показателей, отражающих функциональное состояние артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии, по группам обследуемых.

Несмотря на выявленную статистическую значимость различий между группами по индексу аугментации, при проведении корреляционного анализа статистически значимых связей его с ночным САД и ДАД не было получено.

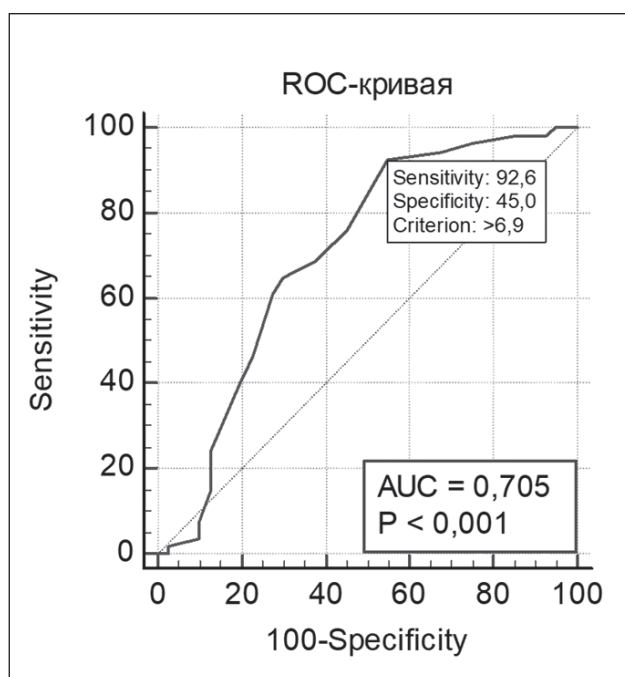
При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, умеренной степени связь между САД в ночное время и индексом CAVI1 ($r = 0,31$, $p = 0,002$).

При проверке значений индекса CAVI1 как кандидата-предиктора развития ночной маскированной АГ, с помощью ROC-кривой был получен порог отсечения 6,9 ($AUC = 0,705$, $p < 0,001$) (рис. 3). Следовательно, значение индекса CAVI1 более 6,9 следует рассматривать как предиктор развития маскированной ночной АГ. Чувствительность и специфичность данного предиктора составили 92,6 % и 45,0 % соответственно ($p < 0,05$ для всех).

Обсуждение

В нашем исследовании было показано, что ночная маскированная АГ взаимосвязана с мужским полом, но этот показатель не продемонстрировал свою предикторную значимость. Позиции исследователей расходятся в этом вопросе. Имеются литературные

Рисунок 3. ROC-кривая для индекса CAVI1 как предиктора развития ночной маскированной артериальной гипертензии



Примечание: CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс; ROC — receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника); AUC — area under curve (площадь под кривой); Sensitivity — чувствительность метода; 100-Specificity — специфичность метода; Criterion — критерий.

данные, которые согласуются с нашими результатами [4], но есть и другие мнения. Так, в наблюдательном исследовании M. Y. Rhee и соавторов (2021) изо-

лированная ночная АГ у нелеченых больных чаще встречалась среди женщин — в 60,1 % случаев [10]. Аналогичные данные были представлены в другом большом наблюдательном исследовании, в которое было включено 14977 больных АГ [11]. Авторы показали, что у женщин чаще регистрируется изолированная ночная АГ в сравнении с мужчинами: 14,9 %, $n = 684$ против 10,6 %, $n = 1105$; $p < 0,001$. Решение данного вопроса требует дальнейшего изучения.

По мере увеличения ИМТ и окружности талии в нашем исследовании увеличивалось САД в ночные часы. Но данные параметры не показали своего предикторного значения. Тем не менее ряд экспертов демонстрируют взаимосвязь ИМТ с ночной маскированной АГ, особенно у больных с сахарным диабетом 2-го типа [12]. По данным S. Charfeddine и соавторов (2022), у 36 % больных с ночной маскированной АГ определяется ожирение [13]. Есть предположение, что ночная маскированная АГ ассоциирована не столько с ожирением как изолированным параметром, сколько с несколькими факторами риска ее развития. Так, в исследовании Pamela study было показано, что у лиц с ИМТ более 30 кг/м² и окружностью талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин наблюдались значительно более высокие значения мочевой кислоты по сравнению с лицами с нормальной массой тела [14]. При этом ряд наблюдательных исследований и их метаанализов показали тесную связь гиперурикемии с АГ, в том числе с маскированной ночной АГ [15, 16].

В нашем исследовании увеличение концентрации мочевой кислоты более 389 мкмоль/л в крови явилось предиктором развития маскированной ночной АГ. Влияние мочевой кислоты на уровень АД обосновано с физиологической точки зрения. Во-первых, известно, что на фоне длительно существующей гиперурикемии возникает повреждение микрососудистого русла. Предполагается, что это способствует развитию так называемой афферентной артериопатии и повышению АД. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повреждение микрососудистого русла ухудшает почечную экскрецию уратов и увеличивает синтез мочевой кислоты вследствие локальной ишемии тканей. Это подтверждается данными о том, что инфузии ангиотензина II и норадреналина у лиц с нормальным АД вызывают гиперурикемию, снижают почечную перфузию и повышают АД с наблюдаемой обратимостью после прекращения инфузии [14]. Во-вторых, имеются данные, что действие мочевой кислоты на сердечно-сосудистую систему больше направлено на вмешательство в процессы, способствующие активации пролиферации гладкомышеч-

ных клеток, стимуляцию медиаторов воспаления и митоген-активируемых протеинкиназ, процесс ремоделирования сердца и сосудов, модификацию процесса растяжения или деформации миокарда, увеличение миоцитов и миокардиальный фиброз, что приводит не только к гипертрофии левого желудочка, но и к повышению уровня АД.

Кроме того, имеются данные о том, что повышение мочевой кислоты у больных АГ может быть генетически детерминированным [6].

Ряд исследователей показали, что при обследовании 1336 пациентов с АГ, получавших антигипертензивное лечение (средний возраст 61,2 года, женщины 55,4 %), не обнаруживается корреляция между концентрацией мочевой кислоты в крови и 24-часовым, дневным и ночным САД и ДАД [17]. Соответственно, данный вопрос также требует дальнейшего изучения.

В нашем исследовании одним из прогностических факторов ночной маскированной АГ был представлен показатель ХС ЛПВП, что согласуется с результатами ряда работ. В анализе 4 наблюдательных исследований: CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study, $n = 787$), JHS (Jackson Heart Study, $n=1063$), IDH (Improving the Detection of Hypertension) study, $n = 395$), MHT (Masked Hypertension) study, $n = 772$) прогностическое уравнение для риска развития ночной АГ включало не только возраст, расу/этническую принадлежность, статус курения, окружность шеи, рост, соотношение альбумин/креатинин, офисное САД и ДАД, но и уровень ХС ЛПВП [18]. На каждое увеличение на 44 ммоль/л ХС ЛПВП риск развития ночной АГ снижался на 13 % (95 % доверительный интервал 0,77–0,98). Кроме того, авторы подчеркивают, что наилучшая оценка риска прогнозирования ночной АГ может быть выполнена при использовании не одного, а нескольких предикторов: в работе были определены точки отсечения четырех параметров из исходных данных, значения которых обеспечили превосходные характеристики теста по сравнению с методами скрининга, основанными на использовании антигипертензивных препаратов и измеренных в клинике САД и ДАД.

Оценка ХС ЛПВП как предиктора ночной АГ важна для клинической практики и с позиций преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний у более молодых пациентов при его снижении [19]. Известно, что дисфункция ХС ЛПВП может быть связана с неспецифическим воспалением сосудистой стенки, окислением ЛПНП и дисфункцией эндотелия, что приводит не только к атеросклерозу, но и к ремоделированию артерий как дополнительному механизму повышения АД.

Нами в исследовании было найдено, что не только офисное, но и ночное АД взаимосвязано с повышением артериальной жесткости. Одним из наиболее изученных показателей, отражающих истинную жесткость артерий и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, является индекс CAVI1. Японскими исследователями было показано, что CAVI1 является предиктором развития АГ у нормотензивных пациентов [20]. Поэтому в нашем исследовании одним из кандидатов-предикторов развития маскированной ночной АГ был предложен индекс CAVI1. Было получено, что повышение индекса CAVI1 более 6,9 является предиктором развития ночной маскированной АГ. В литературе описана связь индекса CAVI1 с показателями СМАД [21]. В доступных ресурсах нами не было найдено взаимосвязи индекса CAVI1 с маскированной АГ. Однако в ряде работ показано, что значения СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, еще одного маркера артериальной жесткости, больных с маскированной АГ и гипертонией «белого халата» выше по сравнению с нормотензивной группой [22]. Результаты демонстрируют, что эти фенотипы АГ не являются клинически безопасными. Закономерно, что при повышении артериальной жесткости, когда аортальная СПВ становится больше периферической СПВ, отраженные волны движутся назад с высокой скоростью, они достигают центральной аорты в ранней систоле и тем самым повышают САД.

В нашем исследовании в качестве сосудистых кандидатов-предикторов развития маскированной ночной АГ были рассмотрены и такие показатели, как индекс аугментации, СПВ аорты, СПВ в сонных артериях, которые, в свою очередь, не продемонстрировали наличия предикторного значения. Возможно, этот факт можно объяснить тем, что механизмы формирования артериальной жесткости и ее взаимосвязи с АД многогранны и остаются недостаточно изученными.

Ограничениями проведенного исследования является следующее: не изучалась взаимосвязь риска развития маскированной ночной АГ с показателями системы коллагенообразования, фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек, миокардиальной дисфункцией, перестройка которых может быть одним из важнейших механизмов развития ночной АГ [23, 24]. Кроме того, мы не учитывали фенотипы самой маскированной АГ, что также требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Заключение

У леченых больных АГ низкого и умеренного ССР при достижении целевого уровня офисного АД, среднедневного АД по СМАД и домашнем из-

мерении развитие маскированной ночной АГ взаимосвязано с возрастанием концентрации мочевой кислоты более 389 мкмоль/л, снижением ХС ЛПВП менее 1,49 ммоль/л в крови, а также увеличением индекса CAVI1 более 6,9, отражающем истинную жесткость артерий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
2. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y et al. Nighttime blood pressure measured by home blood pressure monitoring as an independent predictor of cardiovascular events in general practice. Hypertension. 2019;73(6):1240–1248. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740
3. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla, Bello NA, Givens R, Shimbo D. An update on masked hypertension. Curr Hypertens Rep. 2017;19(12):94. doi:10.1007/s11906-017-0792-4
4. Aung KK, Htay T. Relationship between outpatient clinic and ambulatory blood pressure measurements and mortality. Curr Cardiol Rep. 2019;(21):28. doi:10.1007/s11886-019-1114-z
5. Trudel X, Brisson C, Gilbert-Ouimet M, Duchaine CS, Dalens V, Talbot D et al. Masked hypertension incidence and risk factors in a prospective cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2019;(3):231–237. doi:10.1177/2047487318802692
6. Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Карпов Р. С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98 [Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98. In Russian].
7. Akbarzadeh M, Riahi P, Kolifarhood G, Lanjanian H, Alipour N, Najd Hassan Bonab L et al. The AGT epistasis pattern proposed a novel role for ZBED9 in regulating blood pressure: Tehran Cardiometabolic genetic study (TCGS). Gene. 2022;831:146560. doi:10.1016/j.gene.2022.146560
8. Mizuno H, Hoshida S, Nozue R, Shimbo D, Kario K. Associations of office brachial blood pressure, office central blood pressure, and home brachial blood pressure with arterial stiffness. Blood Press Monit. 2022;27(3):173–179. doi:10.1097/MBP.0000000000000584
9. Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Н. П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. Российский кардиологический журнал. 2017;4(144):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12 [Lyamina NP, Naliavaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya NP. Masked hypertension

in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4(144):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12. In Russian].

10. Rhee MY, Kim JS, Kim CH, Kim JH, Lee JH, Kim SW et al. Prevalence and characteristics of isolated nocturnal hypertension in the general population. *Korean J Intern Med*. 2021;36(5):1126–1133. doi:10.3904/kjim.2021.022

11. Kaul U, Bhagwat A, Omboni S, Pancholia AK, Hardas S, Bardoloi N et al. Blood pressure and heart rate related to sex in untreated subjects: the India ABPM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1154–1162. doi:10.1111/jch.13894

12. Hadjkacem F, Triki F, Frikha H, Charfeddine S, Boujelbene K, Ghorbel D et al. L'hypertension artérielle masquée chez les diabétiques de type 2: prévalence, facteurs associés et retentissement cardiovasculaire. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(3):136–40. doi:10.1016/j.ancard.2021.10.018 [Hadjkacem F, Triki F, Frikha H, Charfeddine S, Boujelbene K, Ghorbel D et al. Masked arterial hypertension in patients with type2 diabetes mellitus: prevalence, associated factors and cardiovascular impact. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(3):136–40. doi:10.1016/j.ancard.2021.10.018. In French].

13. Charfeddine S, Hadj Kacem F, Bahloul A, Triki F, Hammami R, Rebai M et al. L'hypertension artérielle masquée chez les obèses: facteurs associés et atteinte myocardique infraclinique. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(1):6–10. doi:10.1016/j.ancard.2021.05.005 [Charfeddine S, Hadj Kacem F, Bahloul A, Triki F, Hammami R, Rebai M et al. Associated factors and sub-clinical myocardial dysfunction in obese patients with masked hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(1):6–10. doi:10.1016/j.ancard.2021.05.005. In French].

14. Grassi G, Vanoli J, Facchetti R, Mancia G. Uric acid, hypertensive phenotypes, and organ damage: data from the Pamela Study. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(2):29–35. doi:10.1007/s11906-022-01174-9

15. Liu C, Qiu D, Zhang M, Hou J, Lin J, Liao H. Association of hyperuricemia and hypertension phenotypes in hypertensive patients without uric acid lowering treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(6):516–521. doi:10.1080/10641963.2021.1907397

16. Redon P, Maloberti A, Facchetti R, Redon J, Lurbe E, Bombelli M et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the Blood Pressure control rate and Cardiovascular Risk profile study. *J Hypertens*. 2019;37(2):380–388. doi:10.1097/HJH.0000000000001908

17. Cai A, Liu L, Siddiqui M, Zhou D, Chen J, Calhoun DA et al. Uric acid Is not associated with blood pressure phenotypes and target organ damage according to blood pressure phenotypes. *Am J Hypertens*. 2021;34(1):64–72. doi:10.1093/ajh/hpaa130

18. Jaeger BC, Booth JN 3rd, Butler M, Edwards LJ, Lewis CE, Lloyd-Jones DM et al. Development of predictive equations for nocturnal hypertension and nondipping systolic blood pressure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013696. doi:10.1161/JAHA.119.013696

19. Allard-Ratick MP, Kindy BR, Khambhati J, Engels MC, Sandesara PB, Rosenson RS et al. HDL: fact, fiction, or function? HDL cholesterol and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(2):166–173. doi:10.1177/2047487319848214

20. Kanegae H, Suzuki K, Fukatani K, Ito T, Harada N, Kario K. Highly precise risk prediction model for new-onset hypertension using artificial intelligence techniques. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(3):445–450. doi:10.1111/jch.13759

21. Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, Shimizu K, Takata M, Yamamoto T et al. Comparison of cardio-ankle vascular Index (CAVI) and CAVI0 in large healthy and hypertensive populations. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(7):603–615. doi:10.5551/jat.48314

22. Antza C, Vazakidis P, Doundoulakis I, Bouras E, Haidich AB, Stabouli S et al. Masked and white coat hypertension, the double trouble of large arteries: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(5):802–811. doi:10.1111/jch.13876

23. Agarwal R. Albuminuria and masked uncontrolled hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(12):2058–2065. doi:10.1093/ndt/gfw325

24. Yilmaz S, Nar G, Til A, Kaftan A. Morning blood pressure surge and diastolic dysfunction in patients with masked hypertension. *Blood Press Monit*. 2020;25(3):121–125. doi:10.1097/MBP.0000000000000440

Информация об авторах

Чернявина Анна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0051–6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Сюзева Наталья Михайловна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8754–2950, e-mail: snmdoctor@mail.ru.

Author information

Anna I. Chernyavina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000–0002–0051–6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Natalya M. Syuzeva, MD, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000–0002–0051–6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.