

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-036

Циркулирующие биомаркеры для прогнозирования развития артериальной гипертензии: есть ли перспективы?

К. В. Протасов

Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования — филиал федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Иркутск, Россия

Контактная информация:

Протасов Константин Викторович,
ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
Микрорайон Юбилейный-100,
Иркутск, Россия, 664049.
Тел.: 8 (3952) 46–11–35.
E-mail: k.v.protasov@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
29.01.23 и принята к печати 21.02.23.*

Резюме

Проблема поиска надежных предикторов развития артериальной гипертензии (АГ) у лиц с исходно нормальным уровнем артериального давления не решена. **Целью** настоящего **обзора** явилось представление и анализ современных данных литературы о роли и перспективах использования циркулирующих биомаркеров крови в прогнозировании развития АГ. Для установления предсказательной ценности биомаркеров и их причинно-следственных взаимосвязей с АГ проанализированы результаты проспективных и ретроспективных когортных исследований, исследований менделевской рандомизации, рандомизированных контролируемых испытаний, систематических обзоров и метаанализов по изучению как ранее известных, так и сравнительно новых потенциальных факторов риска АГ: мочевой кислоты, витамина D, гомоцистеина, биомаркеров воспаления, растворимого ST2, натрийуретических пептидов и сердечных тропонинов. Сделан вывод о наличии доказательств независимого прогностического значения мочевой кислоты и биомаркеров воспаления (С-реактивного белка) в развитии АГ и возможности их применения в качестве маркеров риска АГ. Несмотря на обнаруженные взаимосвязи всех рассмотренных биомаркеров с уровнем артериального давления в одномоментных и экспериментальных работах, их причинная роль в развитии АГ в исследованиях высокого уровня доказательности не получила однозначного подтверждения.

Ключевые слова: биомаркер, артериальное давление, артериальная гипертензия, заболеваемость, фактор риска, мочевая кислота, витамин D, гомоцистеин, С-реактивный белок, натрийуретический пептид, сердечный тропонин, растворимый ST2

Для цитирования: Протасов К. В. Циркулирующие биомаркеры для прогнозирования развития артериальной гипертензии: есть ли перспективы? Артериальная гипертензия. 2023;29(2):124–137. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-124-137

Circulating biomarkers for the hypertension development predicting: are there any prospects?

K. V. Protasov

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education —
Branch Russian Medical Academy of Continuing Professional
Education, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Konstantin V. Protasov,
Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education — Branch
Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
Mikrorajon Jubilejnyj-100, Irkutsk,
Russia 664049.
Phone: 8 (3952) 46–11–35.
E-mail: k.v.protasov@gmail.com

*Received 29 January 2023;
accepted 21 February 2023.*

Abstract

The problem of finding reliable predictors of the arterial hypertension (HTN) development in people with initially normal blood pressure level has not been resolved yet. **Objective.** The purpose of this review was to present and analyze current data on the role and prospects for the use of circulating serum biomarkers in predicting the HTN development. To establish the predictive value of biomarkers and their causal relationships with HTN, the results of prospective and retrospective cohort studies, studies of Mendelian randomization, randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses on the study of both previously known and relatively new potential risk factors for HTN were analyzed: uric acid, vitamin D, homocysteine, inflammatory biomarkers, soluble ST2, natriuretic peptides, and cardiac troponins. There is evidence of an independent prognostic value of uric acid and inflammatory biomarkers (C-reactive protein) in the HTN development and the possibility of their use as risk markers of HTN. Despite the found relationships of all considered biomarkers with the level of blood pressure in cross-sectional and experimental studies, their causal role in the HTN development in studies of a high level of evidence has not received unambiguous confirmation.

Key words: biomarker, blood pressure, hypertension, incidence, risk factor, uric acid, vitamin D, homocysteine, C-reactive protein, natriuretic peptide, cardiac troponin, soluble ST2

For citation: Protasov KV. Circulating biomarkers for the hypertension development predicting: are there any prospects? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):124–137. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-124-137

Введение

Стратегии снижения глобального бремени артериальной гипертензии (АГ) включают первичную профилактику ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний путем воздействия на кардиоваскулярные факторы риска (ФР), агрессивную антигипертензивную терапию, а также профилактику и лечение поражения органов-мишеней АГ. И если в лечении АГ, коррекции ФР, например, дислипидемии или нарушений углеводного обмена, в предотвращении осложнений АГ достигнуты определен-

ные успехи, то проблема первичной профилактики самой АГ остается до сих пор нерешенной. Об этом свидетельствует непрекращающийся рост распространенности АГ в России и в мире [1, 2]. Именно этим объясняется неослабевающий интерес к поиску надежных и информативных факторов прогноза АГ с целью стратификации риска ее развития и целенаправленной первичной профилактики.

Биологические маркеры (или биомаркеры) определяются как «характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормаль-

ных биологических процессов, патологических процессов или фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство» [3] и представляют собой широкий спектр инструментальных, лабораторных, физикальных, функциональных показателей. В гипертензиологии биомаркерная концепция нашла применение при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений АГ, прогнозировании поражения органов-мишеней и ответа на лечение. Менее изученной и наиболее спорной остается проблема поиска биомаркеров прогноза АГ у лиц с исходно нормальным артериальным давлением (АД).

Целью настоящего обзора явились представление и анализ современных данных литературы о роли и перспективах использования циркулирующих биомаркеров крови в прогнозировании развития АГ.

Для достижения поставленной цели выполнен поиск научных публикаций на русском или английском языке, индексированных в базах данных РИНЦ, PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, за период с 2012 по 2022 год. В единичных случаях использованы более ранние публикации, имеющие приоритет или историческую ценность. В обзор включались данные о циркулирующих биомаркерах, ассоциации которых с АГ изучались в ретроспективных или проспективных когортных исследованиях с оценкой заболеваемости (incidence) АГ и/или в систематических обзорах и метаанализах таких исследований, в исследованиях менделевской рандомизации по выявлению причинно-следственных связей, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В обзор не включались биомаркеры, взаимосвязи которых с АГ исследовались только в экспериментальных и одномоментных (поперечных) исследованиях, а также данные об ассоциациях биомаркеров с прогнозом или поражением органов-мишеней уже имеющейся АГ. Поиск проведен по следующим ключевым словам: биомаркер, артериальное давление, артериальная гипертензия, заболеваемость, фактор риска, biomarker, blood pressure, arterial hypertension, incidence, risk factor.

Мочевая кислота

Пожалуй, ни один из циркулирующих биомаркеров не имеет столь длинной истории взаимоотношений с АГ, как мочевая кислота (МК). Ее связь с АГ изучается и обсуждается уже более 140 лет — с 1870-х годов, когда Фредерик Акбар Магомед впервые отметил, что высокое кровяное давление нередко сочетается с повышенным содержанием уратов в сыворотке крови. К настоящему времени получены веские доказательства участия МК в патогенезе АГ.

Ключевыми патофизиологическими механизмами являются окислительный стресс, системное воспаление и активация внутрисочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие внутриклеточного накопления уратов при участии ксантиноксидазы — фермента, катализирующего образование МК. Индукция этих процессов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Развивается артериолопатия выносящих (афферентных) артериол почечных клубочков, что вызывает местную и системную вазоконстрикцию, нарушение почечного кровотока, ишемию почки и последующую реноваскулярную гипертензию [4].

Многочисленные данные одномоментных клинических и популяционных исследований указывают на существование прямой связи между уровнями МК и АД, гиперурикемией и АГ [5, 6]. Генетический анализ показал, что носительство полиморфных аллелей гена ксантиноксидазы и гена белка-транспортера уратов SLC2A9 было ассоциировано с увеличением риска развития АГ [7]. Хорошо известно об увеличении в 1,5–2,0 раза частоты крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и гиперурикемией [8], что позволило включить МК в клинические рекомендации по АГ в качестве одного из ФР осложнений АГ [9]. Наконец, повышенный интерес к МК как потенциальному биомаркеру АГ обусловлен легкостью его определения рутинными методами клинической биохимии.

Для ответа на вопрос о независимом прогностическом значении и причинной роли гиперурикемии в развитии АГ потребовалось проведение высококачественных наблюдательных когортных исследований и РКИ. Наиболее полный систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований были представлены J. Wang и соавторами в 2014 году. Проанализированы 22 проспективных наблюдения и 3 исследования методом вложенной выборки среднего и высокого качества, включавших 97 824 участника. Длительность периода наблюдения была от 2 до 21,5 года. Результаты показали, что гиперурикемия увеличивала вероятность развития новых случаев АГ независимо от того, вносилась ли поправка на другие ФР АГ. Скорректированный относительный риск (ОР) развития АГ для гиперурикемии составил 1,48 при 95 % доверительном интервале (ДИ) 1,33–1,65, для повышения МК на каждые 1 мг/дл — 1,15 при 95 % ДИ 1,06–1,26. Установлено, что связь уровня МК с будущей АГ была непрерывной и дозозависимой. Чем выше были исходные уровни МК, тем более высоким был риск развития АГ. Выявленная ассоциация сохраняла свою значимость независимо от пола, этнической

принадлежности, длительности наблюдения и размера выборки [10].

Позднее проведенные крупные проспективные исследования, выполненные на азиатских популяциях, частично подтвердили и уточнили результаты предыдущих работ. S. W. Lee и соавторы (2019) при наблюдении за 808 пациентами в течение 3,3 лет выявили взаимосвязи гиперурикемии и новых случаев АГ только в подгруппе пациентов моложе 55 лет. В возрасте ≥ 55 лет такая зависимость отсутствовала [11]. В другом проспективном исследовании, включившем 608 пациентов с предгипертензией или оптимальным АД, через 2 года наблюдения уровень МК явился предиктором стойкой АГ в группе пациентов с предгипертензией (отношение шансов (ОШ) 3,34, 95% ДИ 1,1–10,0 для мужчин и 2,43, 95% ДИ 1,1–5,5 для женщин), но не с нормотензией [12]. В самом крупном ($n = 29\,088$) корейском проспективном когортном исследовании через 3,8 лет наблюдения АГ диагностирована у 15,2% мужчин и 9,7% женщин. Заболеваемость АГ нарастала по мере увеличения исходного уровня МК. Наиболее тесная связь гиперурикемии и АГ наблюдалась у женщин в возрасте 40–49 лет (ОР 1,44; $p < 0,001$) [13].

Менделевская рандомизация — это современный метод определения причинной роли того или иного фактора в развитии или исходе заболевания, в котором вместо изучаемого биомаркера используется связанный с ним генетический вариант [14]. В исследованиях менделевской рандомизации для оценки причинно-следственных отношений МК и АГ в качестве индикатора гиперурикемии использовались носительство полиморфных аллелей гена SLC2A9 (rs11722228) белка-переносчика МК либо группа из 30 ассоциированных с гиперурикемией однонуклеотидных полиморфизмов (GRS). Все попытки доказать причинную роль МК в развитии АГ в исследованиях менделевской рандомизации не увенчались успехом [15–17].

Доказательство гипотензивного эффекта гипоурикемических препаратов, с одной стороны, явилось бы аргументом в пользу прямого участия МК в патогенезе АГ, с другой — обосновало бы новые подходы к патогенетическому лечению АГ. В 2016 году L. H. Qi и соавторы опубликовали данные метаанализа 15 РКИ по оценке гипотензивного эффекта аллопуринола у пациентов с гиперурикемией. У пациентов, получавших аллопуринол, систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) снижалось в большей степени, чем в контрольной группе (стандартизованное различие средних 0,321 при 95% ДИ 0,15–0,5 и 0,26 при 95% ДИ 0,1–0,4 соответственно). Данный эффект наблюдался независимо от приема АД-снижающих препаратов. При этом

авторы отметили высокую гетерогенность исследований (вариабельность полученных данных), связанную с небольшими объемами выборок, различиями в дозах и режимах приема аллопуринола и антигипертензивных средств [18]. В обновленный кокрейновский систематический обзор было отобрано 3 исследования (211 пациентов с АГ или предгипертензией в сочетании с гиперурикемией), отвечающих строгим критериям включения: рандомизированное или квазирандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое или слепое или открытое исследование, оценка эффекта с помощью суточного мониторинга АД. Получены доказательства снижения только офисного ДАД на 8,4 мм рт. ст. (95% ДИ –15,2; –1,6) с низким уровнем достоверности. Доказательства снижения среднесуточного АД и офисного САД были неубедительными. Авторы сделали вывод о недостаточности данных РКИ, чтобы продемонстрировать эффективность гипоурикемической терапии в снижении АД [19].

X. Li и соавторами (2017) был проведен детальный зонтичный систематический обзор всего спектра исследований взаимосвязей МК и клинических исходов, охвативший 76 метаанализов обсервационных исследований, 20 метаанализов РКИ, 56 исследований менделевской рандомизации, 136 исходов для здоровья, включая развитие АГ. Ни одна из ассоциаций МК с клиническими исходами, найденных в обсервационных исследованиях, не была классифицирована как убедительная. В пяти исследованиях, в том числе в одном, где изучаемым клиническим исходом было развитие АГ, взаимосвязи МК с последствиями для здоровья были признаны как высоко вероятные (“highly suggestive”). Только рецидив нефролитиаза по результатам РКИ и повышенный риск подагры по данным менделевской рандомизации имели убедительные доказательства ассоциации с уровнем МК [20].

Таким образом, результаты одномоментных, ретроспективных и проспективных обсервационных исследований позволяют отнести гиперурикемию к независимым маркерам риска АГ. Однако, как показала менделевская рандомизация, причинная роль МК в развитии АГ, а также гипотензивный эффект гипоурикемических лекарственных средств по данным РКИ на сегодняшний день не доказаны.

Витамин D

Витамин D и его производные — биологически активные жирорастворимые стероидные гормоны, которые посредством рецептор-зависимого механизма регулируют экспрессию генов многих белков. Предполагаются следующие механизмы влияния витамина D на системное АД. Исследования на

животных показали, что 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) подавляет экспрессию гена ренина, тем самым снижая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Витамин D увеличивает экспрессию гена NO-синтазы и снижает экспрессию гена эндотелина-1, оказывая вазодилатирующий эффект. Гормон снижает инсулинорезистентность тканей, уменьшает провоспалительные и прооксидантные эффекты конечных продуктов гликозилирования на сосудистый эндотелий, предотвращая развитие дисфункции эндотелия и повышение жесткости сосудистой стенки [21, 22].

Результаты одномоментных и наблюдательных исследований указывают на взаимосвязь между концентрацией циркулирующего витамина D в плазме (25-гидроксивитамина D — 25(OH)D) и уровнем АД. Так, в поперечном исследовании в рамках проекта NHANES III (The Third US National Health and Nutrition Examination Survey) в большой выборке из 12 644 взрослых жителей США без АГ были определены концентрации 25(OH)D в крови. Уровни САД/ДАД были в среднем на 3,0/0,7 мм рт. ст. ниже у пациентов верхней квинтили концентрации 25(OH)D ($\geq 85,7$ нмоль/л) по сравнению с нижней ($\leq 40,4$ нмоль/л) [23]. Выявленная ассоциация обнаружена и среди пациентов с АГ. В позднее проведенном ретроспективном анализе среди 11 508 участников NHANES, получающих антигипертензивную терапию, дефицит витамина D (< 50 нмоль/л) сопровождался на 2,4/3,5 мм рт. ст. более высоким АД и увеличенным на 25–29% риском неконтролируемой АГ в сравнении с группой пациентов с достаточным уровнем витамина D (≥ 75 нмоль/л). Ассоциация оставалась статистически значимой в различных возрастных, гендерных и этнических подгруппах [22]. L. Ке и соавторы (2015) провели систематический обзор и метаанализ смешанных эффектов 19 одномоментных ($n = 90\,535$) и 10 проспективных ($n = 58\,262$) исследований взаимосвязи концентрации витамина D в плазме крови и риска АГ. В одномоментных исследованиях ОШ наличия АГ в группах с высокими уровнями 25(OH)D в крови, по сравнению с низкими, составило 0,79 при 95% ДИ 0,73–0,87, тогда как в проспективных исследованиях объединенный ОР развития АГ составил 0,76 при 95% ДИ 0,63–0,90. Таким образом, высокие уровни витамина D сопряжены со снижением риска АГ на 21–24%. Ассоциация витамина D и АГ отсутствовала среди участников старшего возраста и при дефиците витамина D. У молодых женщин, напротив, взаимосвязь была наиболее тесной, особенно в проспективных исследованиях (ОР 0,36, 95% ДИ 0,18–0,72 и ОШ 0,62, 95% ДИ 0,44–0,87). Несмотря на значительную гетерогенность иссле-

дований (показатель $I^2 = 67\%$ для проспективных исследований и 45,4% — для поперечных), авторы высказали предположение о существовании причинно-следственной связи между уровнем витамина D и АГ [24].

Для проверки гипотезы об этиологической роли витамина D в развитии АГ были проведены два исследования менделевской рандомизации. В одном из них в качестве суррогатного показателя дефицита витамина D принимали носительство полиморфных аллелей 4 генов: GC, DHCR7, CYP2R1 и CYP24A1. Причинный эффект от удвоения генетического компонента риска дефицита витамина D (определенного как $25(OH)D < 50$ нмоль/л) оказался незначимым и составил для САД $+0,14$ мм рт. ст. (95% ДИ $-0,19$; $+0,47$; $p = 0,42$), для ДАД $+0,12$ мм рт. ст. (95% ДИ $-0,09$; $+0,33$; $p = 0,25$) [25]. Совместными усилиями нескольких геномных консорциумов проведено исследование менделевской рандомизации на очень большой (до $n = 146\,581$) выборке пациентов. В качестве прокси-маркера витамина D использовалось носительство полиморфных вариантов генов DHCR7 и CYP2R1, увеличивающих его синтез. Носительство данных аллелей было ассоциировано со снижением САД (β на каждую аллель $-0,1$ мм рт. ст., 95% ДИ $-0,21$; $-0,0001$; $p = 0,05$) и ДАД ($\beta -0,08$ мм рт. ст., 95% ДИ $-0,15$; $-0,02$; $p = 0,01$), а также снижением риска новых случаев АГ (ОР 0,98, 95% ДИ 0,96–0,99; $p = 0,01$). Сделан вывод о том, что повышенная концентрация 25(OH)D может вызывать снижение АД [26].

По проблеме влияния потребления витамина D на уровень АД к настоящему времени проведены более 70 РКИ и десятки метаанализов. Однако однозначного ответа на данный вопрос не получено. В наиболее крупном РКИ Women's Health Initiative Trial ($n = 36\,282$) не выявлено никаких изменений АД на фоне приема 400 МЕ витамина D3 и 1000 мг кальция после 7 лет наблюдения [27]. В других, менее масштабных РКИ продемонстрировано дозозависимое влияние (чем больше доза, тем более выраженный эффект) потребления витамина D на уровень АД. Однако качество имеющихся доказательств было низким или средним, а гетерогенность исследований, наоборот, высокой [28–30]. S. Chen и соавторы (2022), обобщая и оценивая данные 7 метаанализов РКИ, пришли к следующим выводам. Во-первых, результаты интервенционных исследований с витамином D следует рассматривать дифференцированно в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в крови и наличия или отсутствия АГ. Во-вторых, убедительные доказательства снижения АД при приеме витамина D получены только у людей с гиповитаминозом D с АГ. В-третьих, длитель-

ное (> 5 лет) дополнительное потребление витамина D может снизить риск развития новых случаев АГ среди пациентов с недостаточностью витамина D. В-четвертых, витамин D не влияет на уровень АД в нормотензивных когортах и при достаточном содержании 25(ОН)D в крови [31].

Наконец, зонтичный обзор 107 систематических обзоров и 74 метаанализов наблюдательных исследований, 87 метаанализов РКИ показал, что среди 137 изучаемых исходов достоверная по уровню статистической значимости и направлению эффекта взаимосвязь, обнаруживаемая как в обсервационных исследованиях, так и в РКИ, подтвердилась только между массой тела новорожденного и материнским статусом витамина D [32].

Таким образом, несмотря на многочисленные данные эпидемиологических исследований, бесспорных доказательств прогностического значения и причинной роли циркулирующего витамина D в развитии АГ не получено. Нет оснований для широкого использования витамина D в первичной профилактике и лечении АГ.

Гомоцистеин

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой серосодержащую аминокислоту, участвующую в синтезе ДНК и метилировании белков. Образуется при метаболизме метионина. Значительная часть ГЦ реметилюруется с образованием метионина в присутствии активных форм витаминов B₁₂ и B₉. Донором метильной группы в этой реакции служит 5,10-метилтетрагидрофолат, который образуется из тетрагидрофолата при участии метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Основным источником тетрагидрофолата являются поступающие с пищей фолиевая кислота и ее производные. Часть ГЦ образует цистеин за счет переноса меркапто-группы в присутствии витамина B₆. Следовательно, к гипергомоцистеинемии могут приводить как генетически детерминированные дефекты в ферментах, участвующих в метаболизме ГЦ, так и недостаток фолиевой кислоты и витаминов группы В в пище. MTHFR — ключевой фермент метаболизма фолата/ГЦ. Хорошо известно, что его C 677T полиморфизм ассоциирован со снижением активности фермента и, соответственно, увеличением плазменной концентрации ГЦ и снижением фолата [33].

ГЦ в высокой концентрации в плазме обладает токсическим эффектом, усиливая окислительный стресс, воспаление, вызывая эндотелиальную дисфункцию, снижая биодоступность монооксида азота (NO). Это увеличивает склонность к вазоконстрикции, приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток, избыточному синтезу коллагена и повышению

жесткости сосудов [34]. Закономерным результатом вышеуказанных патофизиологических эффектов гипергомоцистеинемии может быть повышение системного АД.

В 2002 году опубликованы результаты одного из первых и наиболее крупных исследований взаимосвязи ГЦ и АД (7103 пациентов) в рамках National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. ГЦ был положительно взаимосвязан с АД после поправки на кардиоваскулярные ФР. Увеличение уровня ГЦ на каждые 5 мкмоль/л сопровождалось повышением ДАД и САД на 0,5 и 0,7 мм рт. ст. у мужчин и на 0,7 и 1,2 мм рт. ст. у женщин. Риск АГ у пациентов верхнего квинтиля ГЦ в сравнении с нижним существенно увеличивался у женщин (ОШ 3,0, 95 % ДИ 1,7–5,4) и незначимо у мужчин (ОШ 1,9, 95 % ДИ 0,7–5,14) [35]. За 20 лет, прошедших с момента опубликования работы, ассоциации гипергомоцистеинемии и АГ были подтверждены в многочисленных одномоментных исследованиях на различных популяциях. Высокая концентрация ГЦ в крови в 1,3–2,5 раза увеличивала шанс выявления АГ [36–38].

Результаты проспективных когортных исследований оказались неоднозначными. В проспективную часть исследования Beijing Health Management Cohort было включено 3 915 пациентов без АГ. Медиана наблюдения составила 3,8 года. ОР развития новых случаев АГ увеличивался в 3-й квинтили ГЦ против первой на 27 % (ОР 1,268, 95 % ДИ 1,03–1,56) [38]. Y. Wang и соавторами (2014) были получены противоречащие вышеприведенным данные об U-образной зависимости частоты развития АГ и уровня ГЦ. В исследование было включено 2 427 пациентов без АГ в среднем в возрасте 51 год. Длительность наблюдения была небольшой и составила 2 года. За этот период у 22,5 % пациентов была вновь выявлена АГ. Скорректированный риск развития АГ был наименьшим при исходных уровнях ГЦ, относящихся к 3-й квинтили, и максимальным в 1-й квинтили (ОР 1,598, 95 % ДИ 1,186–2,185 для 1-й против 3-й квинтили). Вероятность возникновения АГ в 4-й квинтили ГЦ незначимо увеличивалась по отношению к 3-й на 14 %. Данная тенденция сохранялась у мужчин и отсутствовала у женщин. Степень прироста АД за период наблюдения никак не была связана с уровнем ГЦ. Причины такого парадокса не установлены. Авторы исследования высказали предположение о существовании более сложных механизмов взаимодействия ГЦ и АД, при этом небольшое повышение ГЦ у мужчин (около 15 мкмоль/л) может играть протективную роль в развитии АГ [39].

Результаты 11 когортных исследований по данной проблеме были объединены в метаанализе F. Zhong и соавторов (2017). В общей выборке (16 571 пациентов, из них 4 830 с АГ) повышенный уровень ГЦ был связан с риском АГ (ОШ 1,36, 95% ДИ 1,02–1,8 в модели панельных данных со случайными эффектами). Однако анализ в подгруппах показал, что такая взаимосвязь обнаруживается в ретроспективных исследованиях (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,53–2,16) и в нескорректированных моделях (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,43–2,07), но отсутствует в проспективных наблюдениях (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,73–1,28) и скорректированных на возможные искажающие факторы моделях (ОШ 1,21, 95% ДИ 0,85–1,72) [40]. Специальный анализ взаимодействия ГЦ с конвенциональными ФР — возможными конфаундерами для ассоциации биомаркера с АГ — продемонстрировал усиление эффекта ГЦ на уровень АД при сочетании с возрастом, ожирением, дислипидемией и семейным анамнезом АГ, что может существенно искажать реальную величину риска АГ [41].

Результаты исследования с менделевской рандомизацией оказались неоднозначными. М. С. Borges и соавторы (2016) изучили взаимосвязи носительства однонуклеотидного полиморфизма гена MTHFR C 677T как показателя гипергомоцистеинемии и уровня АД в когорте из 4 297 молодых людей (средний возраст 22,8 года). При проведении двухэтапной регрессии методом наименьших квадратов повышение логарифма ГЦ на одно среднеквадратическое отклонение сопровождалось снижением САД (–1,8 мм рт. ст., 95% ДИ –3,9; +0,4 мм рт. ст.; $p = 0,01$) и отсутствием динамики ДАД (+0,1 мм рт. ст., 95% ДИ –1,5; +1,7 мм рт. ст.; $p = 0,24$). Тем самым гипотеза о причинной роли ГЦ в повышении АД, особенно САД, в данном исследовании не подтвердилась [42]. Наиболее крупный анализ менделевской рандомизации был проведен в объединенной выборке пациентов 57 исследований, состоящей из 14 378 лиц с АГ и 25 795 пациентов без АГ. В качестве инструмента также был использован C 677T полиморфизм гена MTHFR. Носители аллеля C 677T имели повышенный риск АГ (для Т против С: ОШ 1,27, 95% ДИ 1,17–1,37; для ТТ против СС: ОШ 1,53, 95% ДИ 1,30–1,79). Риск развития АГ увеличивался на 32% на каждые 5 мкмоль/л прироста ГЦ [43]. Таким образом, в работе, в отличие от предыдущей, получены доказательства причинной связи между концентрацией ГЦ и развитием АГ.

Динамика АД под влиянием фолиевой кислоты и витаминов группы В, используемых для снижения уровня ГЦ, изучалась в единичных РКИ. М. Sayuhamelli и соавторы (2016) оценивали ГЦ и динамику АД у 460 беременных женщин, рандомизирован-

ных в группы приема 5,0 и 0,5 мг фолата. Ко времени родоразрешения концентрация ГЦ была ниже в группе, получавшей большую дозу фолата (10,3 и 13,2 мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$). Однако снижение ГЦ никак не повлияло на уровень АД: различия АД в группах отсутствовали [44].

Итак, среди многочисленных уже установленных и потенциальных ФР АГ гипергомоцистеинемия остается одним из самых «неуловимых». Суммируя результаты многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, наличие взаимосвязи гипергомоцистеинемии и АГ можно считать доказанным. Однако оснований считать гипергомоцистеинемию прогностическим маркером или причинным фактором развития АГ на сегодняшний день нет.

Биомаркеры воспаления

Максимально обобщая результаты экспериментальных исследований, можно с уверенностью сделать вывод о том, что воспаление участвует в патогенезе АГ. Ключевые механизмы такой взаимосвязи — окислительный стресс и дисфункция эндотелия сосудов, а основные точки приложения — артерии, почки и центральная нервная система. Активация толл-подобных рецепторов на поверхности иммунных клеток, а также клеток почечной, сосудистой и нервной ткани запускает воспалительный сигнальный путь, приводящий к высвобождению мощных медиаторов, включая цитокины, матриксные металлопротеиназы, молекулы адгезии. Так, под воздействием одного из основных медиаторов воспаления — С-реактивного белка (СРБ) — подавляется высвобождение эндотелием NO, усиливается экспрессия эндотелина-1 (наиболее сильного вазоконстриктора) и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, происходит воспалительная активация моноцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Все это нарушает вазорелаксирующую функцию эндотелия и создает условия для стойкого повышения АД. Хроническое иммунное воспаление усиливает активность фермента НАДФ-оксидазы — основного источника активных форм кислорода. Развивается окислительный стресс, вызывающий эндотелиальную дисфункцию за счет снижения биодоступности NO, дезорганизации эндотелиоцитов, посттрансляционного окисления белков и нарушения редокс-зависимой передачи сигналов. Фаза разрешения воспаления влечет за собой отложение коллагена и фиброз, что приводит к повышению жесткости сосудистой стенки и почечной дисфункции. Кроме того, периваскулярные макрофаги в гематоэнцефалическом барьере могут переносить периферические воспалительные сигналы в мозг. Вызванный

активацией толл-подобных рецепторов мощный нейровоспалительный ответ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса приводит к повышению симпатической активности и тем самым формирует нейрогенный компонент патогенеза АГ [45, 46, 47].

Доказательства ассоциации низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и АГ получены в многочисленных кросс-секционных популяционных исследованиях начала XXI века [48]. В российской популяции С. А. Шальной и соавторами (2012) выявлена независимая прямая ассоциация между АГ и СРБ > 3 мг/л в случайной выборке из неорганизованного населения в возрасте ≥ 55 лет ($n = 1876$). В стандартизированной по полу и возрасту модели ОШ обнаружения СРБ > 3 мг/л у лиц с АГ в сравнении с группой без АГ составило 1,688 (95 % ДИ 1,323–2,154; $p = 0,0001$). В скорректированной модели, включающей факторы сердечно-сосудистого риска и наличие ишемической болезни сердца, статистическая значимость ассоциации сохранялась (ОШ 1,45, 95 % ДИ 1,127–1,864; $p = 0,004$) [49]. Позднее аналогичная взаимосвязь обнаружена среди 427 пациентов молодого возраста (30–55 лет): ОШ повышения высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) ≥ 2 мг/л при АГ составило 2,8 при 95 % ДИ 1,8–4,4 [50]. Помимо вч-СРБ, наиболее широко исследуемого биомаркера воспаления, при АГ обнаруживаются более высокие уровни молекул межклеточной адгезии, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического белка 1, пентраксина-3 (реактанта острой фазы, имеющего аналогичный с СРБ С-концевой домен) и других медиаторов воспаления [51, 52].

Первое большое проспективное исследование, нацеленное на установление значения субклинического воспаления в прогнозе АГ, было проведено у 20 525 женщин старше 45 лет с нормальным АД. За период наблюдения в 7,8 лет АГ развилась у 5 365 человек. ОР развития АГ во 2-й, 3-й и 4-й квартили СРБ по отношению к первой последовательно нарастал и составлял соответственно 1,25 (95 % ДИ, 1,14–1,40), 1,51 (1,35–1,68), 1,90 (1,72–2,11) и 2,50 (2,27–2,75) (p для тренда $< 0,001$) [53]. Однако, по результатам проспективного исследования когорты мужчин, ни вч-СРБ, ни другие изученные биомаркеры воспаления (ИЛ-6, растворимая молекула межклеточной адгезии-1) не были ассоциированы с высоким риском развития АГ, особенно после поправки на индекс массы тела [54]. Результаты 14 проспективных, 2 ретроспективных когортных и 5 гнездовых (вложенных) исследований «случай-контроль» по оценке взаимосвязи циркулирующих биомаркеров воспаления и риска АГ были обобщены в единственном метаанализе,

охватившем 142 640 участников. Принадлежность к 3-й терцили концентрации СРБ, вч-СРБ, ИЛ-6 в крови повышала ОР развития АГ в будущем соответственно на 23 %, 21 % и 51 %. При этом не было выявлено ассоциации ИЛ-1 β и АГ, а также отмечена высокая гетерогенность исследований с СРБ [55].

В двухлетнем проспективном наблюдении были изучены взаимосвязи между носительством 8 однонуклеотидных полиморфизмов в гене СРБ с уровнями циркулирующего СРБ и развитием АГ у 968 представителей популяции Шанхая. Уровень СРБ в плазме был независимо ассоциирован с развитием АГ (ОШ на квартиль 1,64, 95 % ДИ 1,18–2,26; $p < 0,001$). Найдены минорные аллели, значимо связанные с повышенным и пониженным уровнем СРБ, однако ни один из однонуклеотидных полиморфизмов или гаплотипов не был ассоциирован с АД, его динамикой и вновь возникшей АГ [56].

Крупнейшее исследование ассоциаций 27 циркулирующих биомаркеров с ФР и осложнениями, связанными с атеросклерозом, в том числе с САД, включило более 450 000 пациентов Британского биобанка. Среди биомаркеров воспаления изучались СРБ и ревматоидный фактор. Для оценки их взаимосвязи с уровнем САД проводился линейный регрессионный анализ, для установления причинно-следственных связей — менделевская рандомизация в двух выборках объединенных данных Британского биобанка и общедоступных результатов исследований по полногеномному поиску ассоциаций. Результаты показали отсутствие ассоциаций СРБ и ревматоидного фактора с уровнем САД [57].

Важным аргументом в пользу причинной роли воспаления в развитии АГ могли бы явиться данные о влиянии специфической противовоспалительной терапии на уровень АД. Post hoc анализ РКИ MRC-ILA Heart Study показал, что у пациентов с острым коронарным синдромом введение анакинры (антагониста рецепторов к ИЛ-1 α и β) в течение 14 дней приводило к снижению уровня СРБ в крови и сопровождалось падением САД и среднего гемодинамического давления, но не ДАД [58, 59]. В крупном РКИ CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) изучалось влияние специфической противовоспалительной терапии канакинумабом — моноклональным антителом к ИЛ-1 β — на сердечно-сосудистые исходы пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и уровнем вч-СРБ $\geq 2,0$ мг/л. В группе вмешательства частота повторных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности существенно снизились, равно как и уровни вч-СРБ и ИЛ-6. Однако вторичный анализ данных показал,

что прием канакинумаба не приводил к снижению АД и никак не был ассоциирован с развитием новых случаев АГ (ОР 0,96, 95 % ДИ 0,85–1,08) [60].

Таким образом, данные экспериментальных работ свидетельствуют о тесном вовлечении субклинического воспаления в патогенез АГ. В одномоментных популяционных исследованиях доказаны прямые независимые ассоциации уровней биомаркеров воспаления и АД. Однако убедительных аргументов в пользу этиологической роли воспаления в развитии АГ в качественных проспективных, рандомизированных контролируемых и генетических исследованиях на сегодняшний день не получено. Противовоспалительная терапия АГ остается привлекательной концепцией, требующей специально спланированных РКИ.

Растворимый ST2

Белок ST2 (growth STimulation expressed gene 2, Suppression of Tumorigenicity 2) — перспективный прогностический маркер у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, или IL1RL1, член семейства рецепторов ИЛ-1. ST2 имеет две изоформы — растворимую (sST2) и мембраносвязанную (ST2L). Растворимый ST2 выделяется кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в условиях миокардиального стресса или повреждения. Белок блокирует защитные эффекты комплекса ST2L/ИЛ-33, связываясь со свободным ИЛ-33, и тем самым способствует ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности [61]. Индуктором экспрессии sST2 является ангиотензин II, что предполагает тесную взаимосвязь биомаркера с развитием и прогрессированием АГ. В экспериментальной ангиотензин II-индуцированной модели АГ на мышах развитие АГ сопровождалось существенным повышением sST2 в крови и в клеточных культурах мононуклеаров [62]. Установлено, что экспрессия sST2 регулируется малой интерферирующей РНК miR-202–3p. Предполагается, что miR-202–3p выполняет защитную роль в отношении развития АГ, противодействуя индукции sST2 ангиотензином II [63]. F. Wu и соавторы (2017) в выборке, состоящей из 1 151 пациентов с АГ и 1 135 нормотензивных лиц, выявили 4 полиморфизма гена ST2, ассоциированные с риском развития АГ [64].

В когортном проспективном исследовании J. E. Но и соавторов (2013), включившем 1 834 участника без АГ, через 3 года наблюдения среднее САД в группе верхнего квартиля sST2 было на 2,6 мм рт. ст. выше, чем в группе нижнего квартиля ($p = 0,002$). Более высокие уровни sST2 были ассо-

циированы с развитием АГ (скорректированный ОР 1,22 при 95 % ДИ 1,05–1,42; $p = 0,01$) [65].

Таким образом, ассоциация sST2 и АГ изучалась в единичных экспериментальных и генетических исследованиях. Прогностическая ценность биомаркера для развития АГ оценивалась лишь в одном проспективном наблюдении, что не позволяет сделать обоснованные выводы и требует проведения специально спланированных наблюдательных исследований.

Натрийуретические пептиды

Семейство натрийуретических пептидов (НУП) включает гормоны (предсердный, В-типа и С-типа) и их рецепторы, осуществляющие физиологический контроль сердечно-сосудистых функций. Открытие НУП внесло фундаментальный вклад в понимание физиологической регуляции АД, функций миокарда и почек. Дисфункция системы НУП вовлечена в патогенез основных сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего сердечной недостаточности и АГ [66]. Участие системы НУП в развитии АГ и ее осложнений прежде всего связано с функционированием вариантных аллелей генов, кодирующих НУП и их рецепторы (преимущественно предсердного НУП — ПНУП), приводящим к подавлению модулирующего влияния системы НУП на уровень АД и ремоделирование органов-мишеней [67]. По экспериментальным данным, среди циркулирующих компонентов системы НУП ключевая роль регулятора системного АД отводится продуктам расщепления предшественника ПНУП и ферментам, регулирующим его процессинг: альфа-предшественнику ПНУП, корину, пропротеиновой конвертазе субтилизин/кексинового типа 6 [67]. Однако их предсказательное значение в развитии стойкой АГ не установлено.

В одномоментном исследовании 2 082 пациента в возрасте старше 45 лет были стратифицированы в группы по уровню АД. Всем участникам определяли уровни ПНУП, мозгового НУП (МНУП) и N-концевых фрагментов их предшественников в крови. В сравнении с пациентами с нормальным АД у пациентов с предгипертензией уровни всех изучаемых компонентов системы НУП были ниже. При 1-й степени АГ отмечено дальнейшее снижение МНУП, при 2-й — его значительный рост. Авторы предположили, что недостаточный компенсаторный прирост НУП является одной из причин развития стойкой АГ [68].

Для оценки значимости МНУП в развитии АГ Н. Takase и соавторы (2008) провели проспективное исследование когорты нормотензивных пациентов ($n = 5026$, средний возраст 52,7 года). За период наблюдения (медиана 3,1 года) АГ сформировалась

у 23,4% женщин и 14,9% мужчин. Риск развития АГ в регрессионной модели Кокса с поправкой на известные ФР АГ возрастал в верхней квартили значений МНУП в сравнении с нижней. Однако после дополнительной поправки на исходное АД ассоциация МНУП с развитием АГ утрачивала статистическую значимость [69]. В другом проспективном наблюдении оценивалась прогностическая значимость N-концевого фрагмента предшественника МНУП (NT-proBNP) в развитии АГ среди 1 323 участников с исходно нормальным АГ. Медиана наблюдения составила 9,3 года. За этот период АГ вновь диагностирована у 466 пациентов. NT-proBNP не был ассоциирован с АГ (отношение коэффициентов заболеваемости на одно средне-квадратическое отклонение логарифма NT-proBNP 1,01, 95% ДИ 0,92–1,12) [70].

Как видно, несмотря на данные экспериментальных и генетических исследований об участии системы НУП в регуляции АД, прогностическое значение НУП в развитии АГ на сегодняшний день не доказано.

С внедрением в клиническую практику лекарственных средств, непосредственно влияющих на активность системы НУП, закономерно возрос интерес к НУП как потенциальным биомаркерам эффективности лечения АГ. При исследовании АД-снижающего действия сакубитрила/валсартана подавление активности неприлизина — эндопептидазы, расщепляющей НУП, — сопровождалось увеличением уровня ПНУП в крови на 13–18%. Однако выраженность прироста не зависела от дозы препарата и степени снижения АД [71]. В отличие от ПНУП, содержание в крови NT-proBNP при продолжительном (> 28 дней) приеме сакубитрила/валсартана снижалось, что можно объяснить меньшим напряжением стенки левого желудочка вследствие уменьшения постнагрузки и увеличения натрийуреза и диуреза. При этом взаимосвязи изменений офисного АД и уровня биомаркера в крови не были обнаружены [72, 73]. Таким образом, подходы к оценке гипотензивного ответа на прием сакубитрила/валсартана по динамике концентрации циркулирующих НУП в настоящее время не разработаны.

Сердечные тропонины

Сердечные тропонины (сТн) — кардиоспецифические белки, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике повреждения миокарда. С широким внедрением в клиническую практику высокочувствительных сТн (вч-сТн) стало очевидным, что острая ишемия/некроз миокарда являются далеко не единственной причиной повышения данных биомаркеров в крови. Согласно данным

В. Harvell и соавторов (2016), АГ явилась вероятной причиной повышения вч-сТн в 8% случаев [74]. У пациентов с гипертоническим кризом частота обнаружения повышенного вч-сТн достигает 31% [75]. Вероятными механизмами повышения сТн при АГ являются усиление апоптоза кардиомиоцитов вследствие перегрузки, растяжения, гипертрофии миокарда и избыточной симпатoadреналовой активации, усиление протеолитической деградации молекул сТн внутри кардиомиоцитов, высвобождение несвязанного пула сТн вследствие повышения проницаемости мембран кардиомиоцитов [76].

В единичных проспективных наблюдениях оценивались ассоциации вч-сТн и развития новых случаев АГ. Так, в когорте исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), состоящей из 6 516 человек, исходный уровень вч-сТн $T \geq 14$ нг/л был ассоциирован с 30% увеличением ОР развития АГ, по сравнению с вч-сТн < 5 нг/л [77]. Среди 5 152 пожилых пациентов (средний возраст 75 лет) той же когорты ARIC уровень вч-сТн $T \geq 14$ нг/л увеличивал шанс развития изолированной систолической АГ в 1,3 раза (95% ДИ 1,1–1,5) [78]. Механизмы такой взаимосвязи неясны. Предполагается, что вч-сТн может реагировать даже на минимальное повреждение миокарда, вызванное ранними доклиническими стадиями развития АГ, а именно предгипертензией, маскированной АГ или недостаточным снижением ночного АД [77]. Таким образом, доказательства предсказательной ценности вч-сТн для развития АГ получены в одном крупном проспективном исследовании.

Заключение

По результатам проспективных когортных исследований наиболее убедительные доказательства независимого прогностического значения в развитии АГ были получены для МК и биомаркеров воспаления, прежде всего СРБ. Прогностическая ценность sST2 и вч-сТн была доказана в единичных работах. В исследованиях менделевской рандомизации причинная роль МК и воспаления в развитии АГ не была подтверждена, свидетельства влияния ГЦ и витамина D на изучаемый исход оказались неоднозначными. В РКИ медикаментозное воздействие на потенциальные ФР (МК, СРБ, ГЦ) не сопровождалось снижением АД. Результаты РКИ с изучением терапии витамином D оказались противоречивыми. В целом отмечаются высокая гетерогенность результатов исследований и тесные ассоциации изучаемых факторов с общепризнанными ФР АГ (например, с возрастом, массой тела, уровнем гликемии), что затрудняет выявление истинных причинно-следственных связей.

Таким образом, с большой долей уверенности можно говорить о МК и СРБ как о потенциальных маркерах риска развития АГ. Однако ни один из рассмотренных циркулирующих биомаркеров не может считаться полноценным ФР АГ в связи с недостаточно высоким уровнем доказательности причинно-следственной связи с изучаемым событием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gagononova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
4. Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric acid and hypertension: prognostic role and guide for treatment. *J Clin Med*. 2021;10(3):448. doi:10.3390/jcm10030448
5. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583–594. doi:10.1093/ajh/hpaa044
6. Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Петрова М. М., Артюхов И. П., Шальнова С. А. Взаимосвязь гиперурикемии, функции почек и артериальной гипертензии у населения крупного региона Восточной Сибири. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):86–91. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-86-91 [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Ruf RR, Petrova MM, Artyukhov IP, Shalnova SA. Relation of hyperuricaemia, renal function and arterial hypertension in a large region of the Eastern Siberia inhabitants. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):86–91. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-86-91. In Russian].
7. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, Maljutina S, Tikhonoff V, Thijs L et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens*. 2016;34(11):2147–2154. doi:10.1097/HJH.0000000000001077
8. Yang Y, Zhang X, Jin Z, Zhao Q. Association of serum uric acid with mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):1084–1093. doi:10.1007/s11239-021-02453-z

9. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
10. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. doi:10.1371/journal.pone.0114259
11. Lee SW, Kim HC, Nam C, Lee HY, Ahn SV, Oh YA et al. Age-differential association between serum uric acid and incident hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42(3):428–437. doi:10.1038/s41440-018-0168-4
12. Huang J, Sun Y, Niu K, Wan Z, Yao W, Gao Y et al. Does elevated serum uric acid level predict the hypertension incidence? A Chinese prospective cohort study. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(6):498–504. doi:10.3109/10641963.2015.1013121
13. Kim W, Go TH, Kang DO, Lee J, Choi JY, Roh SY et al. Age and sex dependent association of uric acid and incident hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(4):1200–1208. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.015
14. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med*. 2008;27(8):1133–1163. doi:10.1002/sim.3034
15. Sedaghat S, Pazoki R, Uitterlinden AG, Hofman A, Stricker BH, Ikram MA et al. Association of uric acid genetic risk score with blood pressure: the Rotterdam study. *Hypertension*. 2014;64(5):1061–1066. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03757
16. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Lawlor DA et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347: f4262. doi:10.1136/bmj.f4262
17. Wang L, Zhang T, Liu Y, Tang F, Xue F. Association of serum uric acid with metabolic syndrome and its components: a Mendelian Randomization Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6238693. doi:10.1155/2020/6238693
18. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):142–156. doi:10.1080/07853890.2016.1243803
19. Gois PHF, Souza ERM. Pharmacotherapy for hyperuricaemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9): CD008652. doi:10.1002/14651858.CD008652.pub4
20. Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JP et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ*. 2017;357: j2376. doi:10.1136/bmj.j2376
21. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and arterial hypertension: facts and myths. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(8):57. doi:10.1007/s11906-020-01059-9
22. Del Pinto R, Wright JT, Monaco A, Pietropaoli D, Ferri C. Vitamin D and blood pressure control among hypertensive adults: results from NHANES 2001–2014. *J Hypertens*. 2020;38(1):150–158. doi:10.1097/HJH.0000000000002231
23. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):713–719. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.01.017
24. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofu E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:13–35. doi:10.2147/IBPC.S49958

25. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014;29(1):1–14. doi:10.1007/s10654-013-9874-z
26. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diab Endocrinol.* 2014;2(9):719–729. doi:10.1016/S2213-8587(14)70113-5
27. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension.* 2008;52(5):847–855. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991
28. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and arterial hypertension: facts and myths. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(8):57. doi:10.1007/s11906-020-01059-9
29. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Злотникова Е.К., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? *Артериальная гипертензия.* 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281 [Karonova TL, Andreeva AT, Zlotnikova EK, Grineva EN. Vitamin D deficiency and arterial hypertension: what is in common? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2017;23(4):275–281. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281. In Russian].
30. Abboud M. Vitamin D supplementation and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(4):1163. doi:10.3390/nu12041163
31. Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(10):445–453. doi:10.1007/s11906-022-01204-6
32. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014;348: g2035. doi:10.1136/bmj.g2035
33. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C 677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):1–10. doi:10.1016/j.ejmg.2014.10.004
34. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):867. doi:10.3390/ijms20040867
35. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol.* 2002;156(12):1105–1113. doi:10.1093/aje/kwf157
36. Рахматуллин А.Р., Кутлубаев М.А. Сочетание гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий: частота и клиничко-лабораторные корреляты. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(3):253–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-253-259 [Rakhmatullin AR, Kutlubaev MA. Combination of hyperhomocysteinemia and hypertension in patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries: the frequency, clinical and laboratory correlates. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2022;28(3):253–269. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-253-259. In Russian].
37. Tamura T, Kuriyama N, Koyama T, Ozaki E, Matsui D, Kadomatsu Y et al. Association between plasma levels of homocysteine, folate, and vitamin B12, and dietary folate intake and hypertension in a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):18499. doi:10.1038/s41598-020-75267-3
38. Tao LX, Yang K, Wu J, Mahara G, Zhang J, Zhang JB et al. Association between plasma homocysteine and hypertension: Results from a cross-sectional and longitudinal analysis in Beijing's adult population from 2012 to 2017. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(11):1624–1632. doi:10.1111/jch.13398
39. Wang Y, Chen S, Yao T, Li D, Wang Y, Li Y et al. Homocysteine as a risk factor for hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One.* 2014;9(10):e108223. doi:10.1371/journal.pone.0108223
40. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, Ma Y. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):160–167. doi:10.1080/10641963.2016.1226888
41. Yang B, Fan S, Zhi X, He J, Ma P, Yu L et al. Interactions of homocysteine and conventional predisposing factors on hypertension in Chinese adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(11):1162–1170. doi:10.1111/jch.13075
42. Borges MC, Hartwig FP, Oliveira IO, Horta BL. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian Randomization Study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):39–49. doi:10.3945/ajcn.115.116038
43. Fu L, Li YN, Luo D, Deng S, Wu B, Hu YQ. Evidence on the causal link between homocysteine and hypertension from a meta-analysis of 40 173 individuals implementing Mendelian Randomization. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(12):1879–1894. doi:10.1111/jch.13737
44. Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, Kazemi-Shishvan M, Ghojzadeh M, Bidadi S. The effect of high dose folic acid throughout pregnancy on homocysteine (Hcy) concentration and pre-eclampsia: a Randomized Clinical Trial. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154400. doi:10.1371/journal.pone.0154400
45. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):635–647. doi:10.1016/j.cjca.2020.01.013
46. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;15(1):107–117. doi:10.20969/VSKM.2022.15(1).107–117 [Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, Kraposhina AY, Gordeeva NV, Anikin DA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2022;15(1):107–117. doi:10.20969/VSKM.2022.15(1).107–117. In Russian].
47. Lazaridis A, Gavrilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Toll-like receptors in the pathogenesis of essential hypertension. A forthcoming immune-driven theory in full effect. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3451. doi:10.3390/ijms22073451
48. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens.* 2001;19(5):857–861. doi:10.1097/00004872-200105000-00004
49. Шальнова С.А., Жукова В.А., Метельская В.А., Девев А.Д., Худяков М.Б., Александри А.Л. и др. Ассоциации между С-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(4):65–69. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-65-69 [Shalnova SA, Zhukova VA, Metelskaya VA, Deev AD, Khudyakov MB, Aleksandri AL et al. Association between C-reactive protein and blood pressure in a cohort of elderly Muscovites: epidemiological study data. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(4):65–69. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-65-69. In Russian].
50. Полякова О.А., Кириченко А.А., Бородин И.А. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у лиц молодого и среднего возраста и их связь с артериальной гипертензией. *Медицинский алфавит.* 2021;(1):44–48. doi:10.33667/2078-5631-2021-1-44-48 [Polyakova OA, Kirichenko AA, Borodin IA. Levels of high-sensitivity C-reactive protein in young and middle-aged

individuals and their association with hypertension. *Medicinski Alfavit = Medical Alphabet*. 2021;(1):44–48. doi:10.33667/2078-5631-2021-1-44-48. In Russian].

51. Pietri P, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Inflammation and arterial hypertension: from pathophysiological links to risk prediction. *Curr Med Chem*. 2015;22(23):2754–2761. doi:10.2174/0929867322666150420104727

52. Yavuzer H, Cengiz M, Yavuzer S, Riza Altıparmak M, Korkmaz B, Balci H et al. Procalcitonin and pentraxin-3: current biomarkers in inflammation in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2016;30(7):424–429. doi:10.1038/jhh.2015.59

53. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290(22):2945–2951. doi:10.1001/jama.290.22.2945

54. Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, Ridker PM, Buring JE, Gaziano JM. Plasma inflammatory markers and the risk of developing hypertension in men. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e001802. doi:10.1161/JAHA.115.001802

55. Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019;105(9):686–692. doi:10.1136/heartjnl-2018-314216

56. Kong H, Qian YS, Tang XF, Zhang J, Gao PJ, Zhang Y et al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese. *Hypertens Res*. 2012;35(10):1019–1023. doi:10.1038/hr.2012.89

57. Zanetti D, Gustafsson S, Assimes TL, Ingelsson E. Comprehensive investigation of circulating biomarkers and their causal role in atherosclerosis-related risk factors and clinical events. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(6):e002996. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002996

58. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):377–384. doi:10.1093/eurheartj/ehu272

59. Alfaidi MA, Chamberlain J, Rothman A, Crossman D, Villa-Urriol MC, Hadoke P et al. Dietary docosahexaenoic acid reduces oscillatory wall shear stress, atherosclerosis, and hypertension, most likely mediated via an IL-1-mediated mechanism. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e008757. doi:10.1161/JAHA.118.008757

60. Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, Webb A, Harrison DG, Guzik TJ et al. Effects of interleukin-1 β inhibition on blood pressure, incident hypertension, and residual inflammatory risk: a Secondary Analysis of CANTOS. *Hypertension*. 2020;75(2):477–482. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642

61. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome—there is meat on the bone. *J Clin Med*. 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270

62. Yin X, Cao H, Wei Y, Li HH. Alteration of the IL-33-sST2 pathway in hypertensive patients and a mouse model. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1664–1671. doi:10.1038/s41440-019-0291-x

63. Li L, Zhong D, Xie Y, Yang X, Yu Z, Zhang D et al. Blood microRNA 202–3p associates with the risk of essential hypertension by targeting soluble ST2. *Biosci Rep*. 2020;40(5):BSR20200378. doi:10.1042/BSR20200378

64. Wu F, Li L, Wen Q, Yang J, Chen Z, Wu P et al. A functional variant in ST2 gene is associated with risk of hypertension via interfering MiR-202–3p. *J Cell Mol Med*. 2017;21(7):1292–1299. doi:10.1111/jcmm.13058

65. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Vasan RS, Wang TJ et al. Soluble ST2 predicts elevated SBP in the

community. *J Hypertens*. 2013;31(7):1431–1436. doi:10.1097/HJH.0b013e3283611bdf

66. Forte M, Madonna M, Schiavon S, Valenti V, Versaci F, Biondi Zoccai G et al. Cardiovascular pleiotropic effects of atrial natriuretic peptide. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3874. doi:10.3390/ijms20163874

67. Rubattu S, Forte M, Marchitti S, Volpe M. Molecular implications of natriuretic peptides in the protection from hypertension and target organ damage development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):798. doi:10.3390/ijms20040798

68. Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, McKie P, Bellavia D et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1558–1565. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.049

69. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sato K et al. Does B-type natriuretic peptide predict the new onset of hypertension? *Hypertens Res*. 2008;31(9):1737–1744. doi:10.1291/hyres.31.1737

70. Nicoli CD, Plante TB, Long DL, Judd SE, McClure LA, Arora P et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and longitudinal risk of hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):476–483. doi:10.1093/ajh/hpaa224

71. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255–1266. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8

72. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017;69(3):411–420. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556

73. Wang TD, Tan RS, Lee HY, Ihm SH, Rhee MY, Tomlinson B et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2017;69(1):32–41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484

74. Harvell B, Henrie N, Ernst AA, Weiss SJ, Oglesbee S, Sarangarm D et al. The meaning of elevated troponin I levels: not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*. 2016;34(2):145–148. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.037

75. Talha Ayub M, Torres C, Del Cid J, Khan M, Rasool W, Aijaz T et al. The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin i elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation*. 2019;140: A16333. doi:abs/10.1161/circ.140.suppl_1.16333

76. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiac troponins in hypertension: mechanisms of increase and diagnostic value. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401. In Russian].

77. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ et al. High-sensitivity cardiac troponin T and risk of hypertension. *Circulation*. 2015;132(9):825–833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364

78. Madan N, Lee AK, Matsushita K, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Selvin E et al. Relation of isolated systolic hypertension and pulse pressure to high-sensitivity cardiac troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in older adults (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol*. 2019;124(2):245–252. doi:10.1016/j.amjcard.2019.04.030

Информация об авторе

Протасов Константин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и развитию, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6516–3180, e-mail: k.v.protasov@gmail.com.

Author information

Konstantin V. Protasov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Development, Head, Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000–0002–6516–3180, e-mail: k.v.protasov@gmail.com.