

Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение

Гельцер Б. И.¹, Котельников В. Н.¹, Ветрова О. О.¹, Карпов Р. С.²

В большинстве современных исследований маскированная артериальная гипертензия (МАГ) характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому поражению органов-мишеней и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность МАГ среди населения зависит от гендерных, возрастных, антропометрических, социально-экономических факторов, профессии, расовой принадлежности и других характеристик. К наиболее важным факторам риска (ФР) МАГ и её патофизиологическим детерминантам относят генетический полиморфизм, субклиническое неспецифическое воспаление, нарушения гемостаза, ожирение, метаболический синдром, водно-солевой дисбаланс, дислипидемию, гиперурикемию. Определенное значение принадлежит латентной дисфункции обеспечивающих циркуляторный гомеостаз механизмов, выявление которой возможно по гемодинамическому ответу на предъявляемые воздействия: психоэмоциональные, гипоксические, гипоксические, ортостатические. Агрессивность воздействия ФР и последствия их реализации оценивают по темпам развития сердечно-сосудистых событий и смертности, которые указывают на неблагоприятный прогноз "неуправляемой" МАГ. Максимальное ограничение влияния ФР и рациональная фармакотерапия позволяют существенно улучшить её клинические перспективы.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-92-98>

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, распространенность, факторы риска, клиническое значение.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Минобрнауки России, Владивосток; ²ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Ветрова О. О. — аспирант Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5483-2927, Карпов Р. С. — д.м.н., академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ОР — отношение рисков, ПОМ — поражение органов мишеней, СМАД — суточное мониторирование АД, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 31.01.2019

Рецензия получена 06.02.2019

Принята к публикации 15.02.2019



Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance

Geltser B. I.¹, Kotelnikov V. N.¹, Vetrova O. O.¹, Karpov R. S.²

In most modern studies, masked arterial hypertension (MAH) is characterized as a poorly diagnosed, latent clinical condition predisposing to subclinical damage to target organs and an increased risk of cardiovascular complications. The prevalence of MAH among the population depends on gender, age, anthropometric and socio-economic factors, profession, race and other characteristics. The most important risk factors (RF) of MAH and its pathophysiological determinants include genetic polymorphism, subclinical non-specific inflammation, hemostatic disorders, obesity, metabolic syndrome, water-salt imbalance, dyslipidemia, hyperuricemia. A defined value has latent dysfunction of the mechanisms that provide circulatory homeostasis, the detection of which is possible by the hemodynamic response to psycho-emotional, hypoxic, hypoxic, orthostatic effects. Aggressiveness of RF exposure and the consequences of their implementation are evaluated by the rate of development of cardiovascular events and mortality, which indicate an unfavorable prognosis of "uncontrolled" MAH. The maximum reduction of the RF effects and rational pharmacotherapy can significantly improve its clinical prospects.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-92-98>

Key words: masked arterial hypertension, prevalence, risk factors, clinical significance.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was performed with partial financial support of Russian Foundation for Basic Research as part of research project № 18-29-03131.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Kotelnikov V. N. ORCID: 0000-0001-5830-1322, Vetrova O. O. ORCID: 0000-0001-5483-2927, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

Received: 31.01.2019 **Revision Received:** 06.02.2019 **Accepted:** 15.02.2019

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения из-за возрастающей распространенности и тяжелого экономического бремени для государства и общества [1]. По данным российского эпиде-

миологического исследования ЭССЕ РФ распространенность АГ среди мужчин составляет 48%, а среди женщин — 41% [2]. Аналогичной является и доля этой патологии в структуре заболеваемости населения болезнями системы кровообращения.

Именно поэтому внимание экспертного сообщества в России и за рубежом фокусируется на вопросах ранней диагностики АГ и снижении риска её осложнений. Широкое применение в клинической практике комбинаций офисных (клинических) и внеофисных (амбулаторных) методов контроля артериального давления (АД) позволило выявить у обследованных определенные соотношения результатов его измерений: нормотензию (нормальный уровень АД по данным обоих методов); стабильную АГ (повышенное АД по данным обоих методов); гипертензию “белого халата” (повышенное клиническое АД при нормальном уровне амбулаторного) и “маскированную” АГ — МАГ (нормальное клиническое АД при повышенном амбулаторном) [3]. В связи с высокой распространенностью МАГ и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых событий в последние годы значительно увеличилось число исследований, посвященных различным аспектам этой проблемы [4, 5]. В ряде работ используют различные синонимы МАГ, уточняющие характеристику этого состояния: “скрытая” АГ, “нормотензия белого халата”, “инверсионная гипертензия белого халата”, “изолированная амбулаторная гипертензия”, “изолированная домашняя гипертензия” [6, 7]. К категории МАГ относят также случаи АГ со скрытой неэффективностью лечения, когда согласно клиническим измерениям уровень АД хорошо контролируется, однако по результатам его домашнего мониторинга или суточного мониторирования АД (СМАД) показатели АД не достигают целевых значений [8]. Важность разделения этих вариантов МАГ связана с тем, что первый из них (впервые выявленная МАГ) в большей мере относится к проблеме превентивной кардиологии, ориентированной на первичную профилактику и раннюю диагностику АГ, идентификацию ассоциированных с ней факторов риска (ФР) и прогноз возможных осложнений. Этот вариант МАГ часто определяется как внеофисная АГ у лиц, не получающих антигипертензивную терапию [9]. Наличие МАГ как индикатора неэффективного лечения ранее диагностированной АГ предполагает его персонализированную коррекцию с учетом индивидуальных особенностей СМАД [10].

К индикаторам МАГ относят уровень среднесуточного амбулаторного АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. и/или среднесуточного амбулаторного АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. при нормальном уровне клинического АД [3-5]. Её диагностика базируется на результатах СМАД или самостоятельных измерений АД по специальным протоколам в домашних условиях и/или на рабочем месте. Результативность самоконтроля АД для этих целей часто ограничивается в связи с невозможностью его регистрации в ночное время, что может приводить к гиподиагностике МАГ, прежде всего её ночного фенотипа. Вместе с тем, в проспективных популяци-

онных исследованиях было доказано, что результаты домашнего измерения АД тесно коррелируют с риском сердечно-сосудистой смертности и индикаторами поражения органов-мишеней (ПОМ): гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) каротидных артерий, лодыжечно-плечевым индексом, микроальбуминурией [4]. Несмотря на то, что ряд авторов подчеркивает превосходство СМАД над домашним мониторингом АД можно утверждать, что эти методы дополняют друг друга и являются надежным инструментом для верификации различных фенотипов МАГ и стратификации рисков сердечно-сосудистых событий [11]. Сопоставимая информативность этих методов для диагностики МАГ подтверждается данными различных исследований, в которых доказано, что показатели её распространенности существенно не различаются в случаях самостоятельного измерения АД или при его регистрации методом СМАД [3]. Вместе с тем, вариабельность данных по распространенности МАГ в различных популяциях может быть связана с качеством подготовки медицинского персонала, привлекаемого к проведению исследований [6]. Результаты многих исследований характеризуют МАГ как мультидисциплинарную проблему, решение которой возможно только на основе интеграции достижений фундаментальной науки, профилактической и клинической медицины. В настоящем обзоре представлен анализ научной литературы по некоторым аспектам впервые выявленной МАГ.

Распространенность МАГ в различных популяциях

Показатели распространенности МАГ демонстрируют существенные различия среди населения отдельных стран и составляют от 8% до 49% [11-13]. Чаще всего разброс данных, представленных в различных публикациях, варьирует от 10% до 24% и зависит от гендерных, возрастных, антропометрических характеристик обследуемых, их социально-экономического статуса и профессии, расовой принадлежности, наличия сопутствующей патологии, климато-географических условий проживания и других факторов [14]. Так, результаты, полученные в исследовании 13 популяционных когорт лиц моложе 50 лет ($n=9550$) показали большую распространённость МАГ среди мужчин, чем среди женщин (21,1% против 11,4%, $p<0,001$) и её сильную зависимость от возраста: выявление МАГ достигало максимума среди лиц 30-40 лет и составляло 27,8% [15]. При этом медиана офисного систолического АД у молодых мужчин была достоверно выше, чем у молодых женщин (130 и 124 мм рт.ст., соответственно, $p<0,0001$). Использование стандартизированного опросника для идентификации ФР хронических неинфекционных заболеваний (STEPS ВОЗ) позволило устано-

вить, что среди молодых людей с МАГ доминируют лица мужского пола с отклонениями от здорового образа жизни и погрешностями в питании [16]. По результатам широкомасштабного исследования IDACO, проводимого в 11 странах в течение 11 лет (9691 человек), распространенность МАГ среди лиц без сопутствующей патологии составила 18,8%, а при её наличии достигала 29,3% [11]. С увеличением возраста распространенность МАГ существенно снижается из-за её трансформации в стабильную систоло-диастолическую или изолированную систолическую АГ, развитие которой обусловлено расширением спектра патофизиологических детерминант, профиля и тяжести коморбидной патологии.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что показатели распространенности МАГ зависят от принадлежности обследованных к различным профессиональным группам. Так, МАГ была диагностирована среди 23% государственных служащих Японии [17], а среди медиков, работающих в стационарах или оказывающих медицинскую помощь на дому, МАГ фиксировалась у 24% мужчин и 17,6% женщин и в большей степени была ассоциирована с работой в ночные часы и сменным графиком, чем с общим количеством часов работы в неделю [18]. Было показано, что при хроническом стрессе на рабочем месте МАГ нередко проявляется повышением только амбулаторного диастолического АД. Так, изолированная диастолическая МАГ фиксировалась у 13% из 267 молодых мужчин [19]. Кроме того, МАГ чаще диагностируют у лиц с высоким нормальным клиническим АД по сравнению с лицами, у которых регистрируется его оптимальный уровень. Так, в исследовании Shimbo D, et al. [20] их доля в общей структуре больных МАГ составляла 34,2%. На промышленных предприятиях с вредными условиями труда у работников, имеющих ФР сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность МАГ достигала 50% [19]. В то же время у японских рабочих по результатам самоконтроля АД в домашних условиях МАГ фиксировалась только в 7-8% случаев [17]. В двух популяционных исследованиях, проведенных в Италии и в Японии среди “белых воротничков”, показатель распространенности МАГ составлял 9% и 13,4%, соответственно [12, 17]. По данным профильного исследования в Испании распространенность впервые диагностированной МАГ среди аналогичной когорты обследованных составила 8,9% [11].

Взаимосвязь социально-экономических факторов с МАГ была доказана при обследовании жителей бедной окраины Стамбула. МАГ в этом исследовании была выявлена у 15% из них, а бессимптомное ПОМ встречалось чаще, чем у лиц со стабильной АГ, что указывало на длительный анамнез скрытой “персистирующей” гипертензии и отсутствие самоконтроля АД [21]. Расовая принадлежность обследованных

также влияет на распространённость МАГ: у лиц европеоидной расы она ниже, чем у лиц негроидной расы. Например, частота выявления МАГ у афроамериканцев по данным исследования Jackson Heart Study составляла 30,5%, а у жителей Нигерии этот показатель достигал 38,6% [22]. В Российской Федерации по данным различных исследований распространенность МАГ находится в диапазоне 10-15% [23]. Так, в Казани МАГ диагностировали у 13,9% обследованных [24], а в Москве — у 10,8% [25]. Распространенность МАГ существенно возрастала среди пациентов с сахарным диабетом (СД) — 29,3%, хроническими заболеваниями почек — 27,8-32,8%, ревматоидным артритом — 28,2% [7, 26, 27].

Среди детей распространенность МАГ варьирует от 8 до 20% и встречается чаще у мальчиков, чем у девочек (13% против 5%) [28, 29]. В Японии у 136 детей со средним возрастом 13,1 лет МАГ фиксировали в 11% случаев [28]. В австралийском исследовании у молодых людей в возрасте 18 лет МАГ значительно чаще регистрировали среди рожденных недоношенными (<28 нед. беременности) или с низким (<1000 г) весом при рождении [29]. В работе Lurbe E, et al. (2005) по результатам внеофисного измерения АД у 592 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет МАГ имела место у 7,6% обследованных [30]. За последующие 3 года наблюдений почти у половины из них спонтанно восстановилась нормотензия, у 30% сохранялись признаки МАГ, а у 20% она трансформировалась в стабильную АГ. МАГ чаще всего была связана с семейным анамнезом АГ, более высокими значениями АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при офисном измерении. У детей с сохранившейся МАГ или при стабилизации АГ был зарегистрирован более высокий индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), чем у нормотензивных лиц (34,9 против 29,6 г/м²; p=0,023) [30]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что даже у детей и подростков МАГ является опасным состоянием, которое увеличивает вероятность последующей стабилизации АГ и ПОМ.

Факторы риска и патофизиологические детерминанты МАГ

Среди немодифицируемых ФР МАГ существенная роль принадлежит генетическому полиморфизму. В ряде исследований подтверждена взаимосвязь полиморфных маркеров генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов I и II типов, альдостеронсинтазы, эндотелиальной NO-синтазы, β_1 -адренорецепторов и других факторов, обеспечивающих циркуляторный и метаболический гомеостаз, с наследственной отягощенностью по АГ [31, 32]. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизма этих генов с развитием ГЛЖ и цереброваскулярными

расстройствами. Показано, что у больных с отягощенным семейным анамнезом по АГ повышенный уровень АД тесно коррелирует с полиморфизмом генов эндотелина-1 и субъединицы β_3 белка G [31]. Установлена роль генетических факторов в развитии МАГ у молодых людей: “мутантные” аллели полиморфизма M268T гена ангиотензина и A1666C гена рецептора ангиотензина I типа имеет каждый второй пациент [32]. Для лиц с МАГ, отягощенных “гипертензивным” семейным анамнезом, характерны девиации суточного профиля АД по типу non-dipper или over-dipper [11]. Кроме того, наследственная отягощенность превалирует среди лиц с МАГ мужского пола. Доказано, что генетический статус “гипертензивного типа” способствует формированию субклинического неспецифического воспаления (НВ), роль которого в качестве ФР и предиктора развития АГ доказана в крупных проспективных эпидемиологических исследованиях [33]. Наряду с точкой зрения о том, что АГ является одним из облигатных компонентов и активных “участников” вялотекущего хронического НВ, имеется достаточно научных данных, подтверждающих важную роль воспаления в качестве триггера, инициирующего развитие АГ [34]. Формированию воспалительного фенотипа у этих больных способствует наличие СД, метаболического синдрома (МС), гиперхолестеринемии, курения и др. Доказано, что при МАГ избыточная экспрессия ангиотензина II тесно взаимосвязана с провоспалительной активностью сосудистой стенки [35]. Представлены данные, указывающие на увеличение секреции ангиотензиногена у больных МАГ по сравнению с нормотониками [12]. Кроме того, у молодых людей с МАГ увеличивается концентрация в крови молекул клеточной адгезии — 1 (отношение рисков (ОР) 1,41, $p=0,042$), СРБ (ОР 1,44, $p=0,044$), моноцитарного хемоаттрактантного белка (ОР 1,5, $p=0,026$), что указывает на их прогностическое значение [36]. К “сосудистым” ФР МАГ относят и избыточную прокоагулянтную активность крови, нередко ассоциированную с НВ. Показано, в частности, что при повышенном АД сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза характеризуется усилением спонтанной и индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, возрастанием активности фактора Виллебранда, что было особенно заметным на фоне увеличенной концентрации в крови гомоцистеина [37]. У больных МАГ средние значения последнего индикатора обычно ниже, чем при стабильной АГ, а показатели гемостаза характеризуются увеличением концентрации в крови фибриногена, тромбомодулина, ингибитора активатора плазминогена, активатора тканевого плазминогена.

К метаболическим ФР МАГ относят ожирение, СД, МС, водно-солевой дисбаланс, дислипидемию, гиперурикемию [6, 12]. Метаболические нарушения

во многом определяются особенностями пищевого поведения. Так, например, доказано, что лица с МАГ значительно чаще чем нормотоники досаливают уже приготовленную пищу, употребляют колбасные изделия, крепкий алкоголь [6]. В японской популяции у больных МАГ повышение порога чувствительности к поваренной соли и больший объем ее потребления был характерен для женщин [17]. При этом в российской популяции взаимосвязь водно-солевой нагрузки и МАГ значительно чаще фиксировалась среди молодых мужчин [16]. Ожирение является одним из наиболее агрессивных ФР МАГ. Известно, что адипокины, секретируемые висцеральными, подкожными и периваскулярными адипоцитами, участвуют в регуляции сосудистого тонуса, действуя как вазоактивные гормоны [38-40]. Показано, что пациенты с МАГ имеют более низкий уровень секреции адипонектина и апелина и более высокий уровень резистина по сравнению с нормотензивными лицами [14]. Нарушение пуринового обмена является доказанным ФР МАГ. Так, гиперурикемия фиксируется почти у трети этих больных [41]. К ФР МАГ можно отнести и латентную дисфункцию механизмов, обеспечивающих циркуляторный гомеостаз, которую выявляют по гемодинамическому ответу на предъявляемые воздействия: психоэмоциональные, гипоксические, гипокапнические, ортостатические и др. [42, 43]. Доказано, в частности, что хронический психоэмоциональный стресс, в том числе на рабочем месте, является предиктором развития МАГ. Результаты психологического тестирования показывают, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз чаще ассоциирован с типом личности Д (“distressed”), для которого характерны тревожные расстройства, негативная аффективность, депрессия и низкий социально-экономический статус [21]. Среди больных МАГ с напряженной трудовой деятельностью и типом личности Д фиксировали избыточную стресс-реактивность гемодинамики в тесте “математический счет”, которая проявлялась увеличением систолического АД >7%, диастолического АД >6%, ЧСС >10%. Показатели стресс-реактивности коррелировали с другими ФР МАГ: ранним семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний, интенсивностью курения и годичной межвизитной вариабельностью АД. К информативным тестам ранней диагностики МАГ относят регистрацию АД до и после 30 секундной задержки дыхания [43]. У больных МАГ фиксируют усиленный прессорный ответ и более значительное по сравнению с нормотониками повышение АД на “добровольную” гипоксию, что объясняют гиперчувствительностью хеморецепторов, избыточной симпатической активностью и нестабильностью систем регуляции АД. Известно, что психоэмоциональный статус больных МАГ нередко

сопряжен с респираторным дискомфортом в виде эпизодов гипервентиляции или её эквивалентов (“гипервентиляция без гипервентиляции”) [43]. Несовершенство механизмов регуляции АД в этих случаях выявляется в пробе с произвольной гипервентиляцией, провоцирующей кратковременную гипоканию и снижение АД, которое может быть более выраженным у лиц с предрасположенностью к МАГ [12]. Нарушение регуляции постуральной гемодинамики является ещё одним феноменом, относящимся к ФР МАГ. В работе Tabara Y, et al. (2016) было показано, что распространённость МАГ существенно возрастает среди обследованных, у которых через 3 мин после перехода в вертикальное положение отмечался прирост систолического АД >10 мм рт.ст. (отношение шансов (ОШ) =3,01 $p=0,001$) [42]. В других исследованиях у больных МАГ регистрировали более выраженную гипотензивную реакцию на ортостаз по сравнению с нормотониками, что объясняют лабильностью систем регуляции АД. Транзиторная ортостатическая гипотензия чаще встречается при коморбидности МАГ с МС, СД, ожирением, цереброваскулярной патологией. Помимо “классической” гипотензивной реакции на ортостаз у части больных МАГ фиксируется более значительное по сравнению с нормотониками увеличение пульсового АД, ударного и минутного объема крови, что связывают с симпатической гиперреактивностью и повышенной жесткостью артерий [9]. Постпрандиальные гемодинамические реакции широко распространены среди больных АГ и рассматриваются в качестве ФР ПОМ [44]. Снижение АД после приема пищи было связано с менее заметной экскрецией с суточной мочой адреналина и норадреналина, более низкой концентрацией в крови альдостерона на фоне увеличенной секреции ангиотензина-1. Использование у больных МАГ стандартного теста с пероральной нагрузкой глюкозой позволяет своевременно диагностировать бессимптомные формы постпрандиальной гипотензии и снизить риск развития кардиоваскулярных осложнений.

Агрессивность воздействия ФР у больных МАГ и последствия их реализации можно оценить по темпам развития сердечно-сосудистых событий и смертности. В опубликованном в 2018г метаанализе, включающем 9 исследований с общим количеством 14729 участников со средним возрастом 58 лет и длительностью наблюдения 9,5 лет, были представлены результаты прогноза МАГ в сопоставлении с другими вариантами АГ [45]. Так, сердечно-сосудистые события за период наблюдения были зафиксированы у 12,3% пациентов с МАГ и у 5,1% лиц с нормотонией, а показатель смертности от всех причин составил, соответственно, 10,3% и 3,1%. Риск развития сердечно-сосудистых событий и смертности у больных МАГ был достоверно выше чем при гипертензии

“белого халата” (ОР=1,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,34-2,19; $p=0,02$ и ОР=1,38, 95% ДИ 1,04-1,83; $p<0,0001$). Вместе с тем, у больных МАГ был более низкий риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со стабильной АГ (ОР=0,61, 95% ДИ 0,33-2,37; $p=0,01$), а показатель смертности от всех причин в этих группах достоверно не различался между собой (ОР=0,88, 95% ДИ 0,33-2,37; $p=0,8$). Таким образом, масштабные эпидемиологические исследования указывают на неблагоприятный прогноз МАГ. Вместе с тем, устранение ФР или максимальное ограничение их влияний у больных МАГ позволит существенно улучшить её клинические перспективы.

Значение МАГ для клинической практики

В большинстве современных исследований МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому ПОМ и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [12, 45]. Частота трансформации МАГ в стабильную АГ в течение 5 лет составляет от 35 до 75% [30]. Эти данные являются убедительным аргументом в пользу активной идентификации больных МАГ, реализации мероприятий по изменению образа жизни и назначения антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия МАГ должна учитывать результаты СМАД, которые необходимо использовать для стратификации её клинических фенотипов. Так, фенотип МАГ на рабочем месте ассоциируется с видом профессиональной деятельности, интенсивностью воздействия на организм тех или иных стрессоров, психофизиологического статуса отдельных индивидумов [17, 18]. Показана связь между интенсивностью рабочей нагрузки, уровнем АД на рабочем месте и ИММЛЖ [21]. Так, у мужчин в возрасте 30-40 лет интенсивность воздействия стрессоров профессиональной среды прямо коррелировала с повышением диастолического АД на рабочем месте и увеличением ИММЛЖ на 10,8 г/м² [19]. Результаты СМАД указывают на то, что у мужчин с высокой рабочей нагрузкой имеет место меньшая степень ночного снижения систолического и пульсового АД, чем у мужчин с низкой рабочей нагрузкой [26]. Показано, что неблагоприятные изменения циркадного ритма АД сохранялись не только в рабочие, но и в выходные дни. Таким образом, клинической особенностью стресс-индуцированной МАГ является повышение АД не только на рабочем месте, но и в период отдыха, что указывает на пролонгированную реакцию систем регуляции АД на воздействие стрессорных факторов. Одной из причин ночного фенотипа МАГ является синдром обструктивного апноэ во сне, обусловленный эпизодами ночной гипоксемии, провоцирующей активацию симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой

систем [46]. В общей популяции взрослого населения этот фенотип чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но с возрастом эти различия стираются. Известно, что прогестерон является дыхательным аналептиком, регулирующим центральную инспираторную активность и сократительную функцию дыхательных мышц, а снижение его секреции в климактерическом периоде тормозит указанную активность [47]. Утренний фенотип МАГ обычно связан с работой в ночные смены или с приемом алкоголя в вечернее время. Показана четкая взаимосвязь между распространённостью МАГ и злоупотреблением алкоголем, а к индикаторам этого фенотипа относят повышение утреннего пика АД, его ночной вариабельности и гипертонической нагрузки на органы-мишени [11]. Гемодинамические фенотипы МАГ в определенной мере связаны с выраженностью ПОМ. Так, например, у пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической МАГ увеличение ТИМ каротидных артерий было выражено значительно больше (0,771 мм и 0,755 мм), чем у больных с изолированной диастолической МАГ (0,644 мм, в обоих случаях $p < 0,05$), что свидетельствует о более заметной роли систолической перегрузки в развитии атеросклеротического поражения сосудов. Клиниче-

ское значение имеет и показатель долгосрочной меж-визитной вариабельности АД, который может определяться по результатам его предрейсовых измерений у водителей автотранспорта, машинистов локомотивных бригад, летчиков [18, 19, 25]. Ускоренный атерогенез у больных МАГ иллюстрируется высокой распространенностью среди них атерогенных типов дислипидемии, которые встречаются значительно чаще, чем у нормотоников [45]. Для пациентов с МАГ характерна также более высокая скорость распространения пульсовой волны и повышение центрального АД [6]. Анализ данных научной литературы свидетельствует о том, что основной задачей клинической практики является своевременная верификация МАГ, рациональная коррекция гемодинамических нарушений с учетом локализации ПОМ и последующий динамический контроль за этими пациентами.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chazova IE. Hypertension in the light of current recommendations. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(9):4-7. (In Russ.) Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):4-7. doi:10.26442/terarkh20189094-7.
- Balanova Yu.A., Kontsevaya AV, Shal'nova SA et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечнососудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52.
- Booth JN3rd, Muntner P, Diaz KM, et al. Evaluation of criteria to detect masked hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(11):1086-94. doi:10.1111/jch.12830.
- Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2013;31(6):1136-43. doi:10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc.
- Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
- Hänninen MR. Is latent hypertension of significance? *Duodecim*. 2014;130(15):1500-6.
- Sakaguchi K, Horimatsu T, Kishi M, et al. Isolated home hypertension in the morning is associated with target organ damage in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(4):225-31.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043-50. doi:10.1001/jama.2010.650.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Untreated masked hypertension and subclinical cardiac damage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):806-13. doi:10.1093/ajh/hpu231.
- Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension*. 2014;64(5):1067-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03140.
- Asayama K, Thijs L, Li Y, et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension*. 2014;64(5):935-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614.
- Papadopoulos DP, Makris TK. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J Clin Hypertens*. 2007;9(12):956-63.
- Booth JN3rd, Diaz KM, Seals SR, et al. Masked hypertension and cardiovascular disease events in a prospective cohort of blacks: the Jackson Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(2):501-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07553.
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8.
- Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension*. 2014;64(5):1073-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03957.
- Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P. Masked arterial hypertension in young people: detectability, severity of cardiovascular risk factors and prognosis taking into account gender differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(4):7-12. (In Russ.) Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертония у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12.
- Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, et al. Association of cardiovascular outcomes with masked hypertension defined by home blood pressure monitoring in a Japanese general practice population. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):583-90. doi:10.1001/jamacardio.2018.1233.
- Landsbergis PA, Travis A, Schnall PL. Working conditions and masked hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013;20(2):69-76. doi:10.1007/s40292-013-0015-2.
- Trudel X, Brisson C, Milot A. Job strain and masked hypertension. *Psychosom Med*. 2010;72(8):786-93. doi:10.1097/PSY.0b013e3181eaf327.
- Shimbo D, Newman JD, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and interrelationships with left ventricular mass: the Masked Hypertension Study. *Am J Hypertens*. 2012;25(6):664-71. doi:10.1038/ajh.2012.15.
- Ateş İ, Altay M, Kaplan M, et al. Relationship between socioeconomic level, and the prevalence of masked hypertension and asymptomatic organ damage. *Med Sci Monit*. 2015;21:1022-30. doi:10.12659/MSM.892684.
- Colantonio LD, Anstey DE, Carson AP, et al. Metabolic syndrome and masked hypertension among African Americans: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens*. 2017;19(6):592-600. doi:10.1111/jch.12974.
- Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnostic and treatment of arterial hypertension (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation). *Sistemnyye Gipertenzii*. 2010;(3):5-26. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии

- (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;(3):5-26.
24. Kal'cheva EY, Oslopov VN, Zaharova OV. Prevalence of sustained arterial hypertension, white coat hypertension and masked hypertension among working women. *Kazanskij Medicinskiy Zhurnal*. 2012;5(93):826-9. (In Russ.) Кальчева Е.Ю., Ослопов В.Н., Захарова О.В. Распространенность артериальной гипертензии, гипертензии "белого халата" и маскированной гипертензии среди работающих женщин. *Казанский медицинский журнал*. 2012;5(93):826-9.
 25. Smirnova MI, Platonova EM, Britov AN, et al. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):481-7. (In Russ.) Смирнова М.И., Платонова Е.М., Бритов А.Н. и др. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертензии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):481-7.
 26. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):642-52. doi:10.2215/CJN.08530815.
 27. Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. Masked hypertension: is the problem urgent for patients with rheumatoid arthritis? *Arterial'naya gipertenziya* (In Russ.) Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Маскированная артериальная гипертензия: актуальна ли проблема для больных ревматоидным артритом? *Артериальная гипертензия*. 2016;22(4):364-9. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-364-369.
 28. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):651-4.
 29. Centra JC, Roberts G, Opie G, et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Masked hypertension in extremely preterm adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(11):1060-5. doi:10.1111/jpc.12928.
 30. Lurbe E, Torro I, Alvarez V et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8.
 31. Zhang Q, Cong M, Wang N et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: A case-control study. *Medicine*. 2018;97(42):e12917. doi:10.1097/MD.00000000000012917.
 32. Zhao X, Ren Y, Li H, Wu Y. Association of LIPC -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):238. doi:10.1186/s12944-018-0884-4.
 33. Lai FY, Nath M, Hamby SE, et al. Adult height and risk of 50 diseases: a combined epidemiological and genetic analysis. *BMC Med*. 2018;16(1):187. doi:10.1186/s12916-018-1175-7.
 34. Dale BL, Madhur MS. Linking inflammation and hypertension via LNK/SH2B3. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(2):87-93. doi:10.1097/MNH.0000000000000196.
 35. Banaszak B, Świętochowska E, Banaszak P, Ziara K. Endothelin-1 (ET-1), N-terminal fragment of proatrial natriuretic peptide (NTpro-ANP) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in children with primary hypertension and hypertension of renal origin. *Endokrynol Pol*. 2018. doi:10.5603/EP.a2018.0079.
 36. Rudemiller NP, Crowley SD. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacol Res*. 2017;119:404-11. doi:10.1016/j.phrs.2017.02.026.
 37. Tao LX, Yang K, Wu J 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*. 2018. doi:10.1111/jch.13398.
 38. Liu Z, Liang S, Que S, et al. Meta-analysis of adiponectin as a biomarker for the detection of metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2018;9:1238. doi:10.3389/fphys.2018.01238.
 39. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Front Physiol*. 2018;9:557. doi:10.3389/fphys.2018.00557.
 40. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239-47. doi:10.3904/kjim.2016.229.
 41. Caliskan M, Guven A, Ciftci O, et al. Serum uric acid and carotid artery intima media thickness in patients with masked hypertension. *Acta Cardiol*. 2014;69(4):417-23.
 42. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. J-SHIP study group. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIP study. *Hypertens Res*. 2016;39(9):664-9. doi:10.1038/hr.2016.43.
 43. Lyamina NP, Kosareva AV, Tsareva OE, et al. Specifics of neurohumoral activity and clinical presentation of masked arterial hypertension in young males. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(4):37-42. (In Russ.) Лямина Н.П., Косарева А.В., Царева О.Е. и др. Особенности нейрогуморальной активности и клинических проявлений при маскированной артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(4):37-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-37-42.
 44. Zou X, Cao J, Li JH et al. Prevalence of and risk factors for postprandial hypotension in older Chinese men. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(6):600-4. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.003.
 45. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.
 46. Maricoto T, Silva EAR, Damião P, Bastos JM. The OXIMAPA study: hypertension control by ABPM and association with sleep apnea syndrome by pulse oximetry. *Acta Med Port*. 2017;30(2):93-9. doi:10.20344/amp.7495.
 47. Wang N, Shao H, Chen Y, et al. Follicle-stimulating hormone, its association with cardiometabolic risk factors, and 10-year risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005918. doi:10.1161/JAHA.117.005918.