

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ерина Анастасия Максимовна

**КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРЕДГИПЕРТЕНЗИИ В ПОПУЛЯЦИОННОЙ
ВЫБОРКЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Конради Александра Олеговна
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Санкт - Петербург

2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Распространенность предгипертензии.....	14
1.2 Предгипертензия и кардиометаболические детерминанты.....	24
1.3 Предгипертензия и поражение органов-мишеней.....	37
1.4 Предгипертензия и сердечно-сосудистые заболевания	40
1.5 Предгипертензия при проспективном наблюдении. Переход предгипертензии в артериальную гипертензию	46
1.6 Генетика предгипертензии.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	52
2.1 Организация исследования	52
2.2 Этап I. Поперечное исследование выборки.....	52
2.2.1 Поперечное обследование выборки 12 регионов Российской Федерации.....	52
2.2.2 Дополнительное обследование сосудов жителям 4 регионов.....	57
2.2.3 Расширенное лабораторно-инструментальное обследование жителей г. Санкт-Петербурга	59
2.3 Этап II. Проспективное наблюдение с 2012 по 2019 гг.	61
2.3.1 Проспективное наблюдение за когортой 10 регионов	61
2.3.2 Повторное обследование жителей г. Санкт-Петербурга в 2018-2019 гг.	61
2.4 Статистический анализ данных	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	63
3.1 Этап I. Поперечное исследование выборки 12 регионов Российской Федерации	63
3.1.1 Характеристика обследованной выборки.....	63
3.1.2 Распространенность разных уровней артериального давления у обследованных в зависимости от возраста.....	65

3.1.3 Распространенность разных уровней артериального давления у обследованных в зависимости от гендерной принадлежности	66
3.1.4 Показатели кардиометаболических факторов риска в зависимости от уровня артериального давления.....	67
3.1.5 Распространенность поведенческих и социальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при разных уровнях артериального давления	69
3.1.6 Распространенность психоэмоциональных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при разных уровнях артериального давления.....	70
3.1.7 Распространенность пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при разных уровнях артериального давления	71
3.1.8 Кардиометаболические предикторы нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии в Российской Федерации	72
3.1.9 Социальные и поведенческие детерминанты нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии в Российской Федерации	73
3.1.10 Психоэмоциональные предикторы нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии в Российской Федерации	74
3.1.11 Детерминанты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с нормальным артериальным давлением, высоким нормальным артериальным давлением, предгипертензией и артериальной гипертензией	75
3.2 ЭТАП I. Поперечное исследование выборки 4 регионов Российской Федерации	77
3.2.1 Характеристика обследованной выборки	77
3.2.2 Распространенность высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при разных уровнях артериального давления	79
3.2.3 Распространенность субклинического поражения сосудов при разных уровнях артериального давления среди обследованных	80

3.2.4 Распространенность субклинического поражения сосудов при разных уровнях артериального давления у участников низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений	81
3.2.5 Ассоциации предгипертензии с субклиническим поражением сосудов и хронической болезнью почек.....	82
3.3 ЭТАП I. Поперечное исследование выборки Санкт-Петербурга.....	83
3.3.1 Основные характеристики обследованной выборки	83
3.3.2 Кардиометаболические и гормональные характеристики обследованной выборки с учетом гендерных особенностей.....	85
3.3.3 Кардиометаболические предикторы предгипертензии	91
3.4 ЭТАП II. Проспективное наблюдение за период 2012-2019 гг. за выборкой жителей 10 регионов	94
3.4.1 Анализ сердечно-сосудистой смертности в обследованной когорте за период 2012-2019 гг.	94
3.4.2 Анализ фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в обследованной когорте за 2012-2019 гг. в зависимости от уровня артериального давления	95
3.4.3 Анализ фатальных и нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения за 2012-2019 гг. в зависимости от уровня артериального давления	99
3.4.4 Анализ влияния уровня артериального давления на конечные точки ..	101
3.4.5 Анализ риска инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении систолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст.	103
3.5 ЭТАП II. Проспективное наблюдение за выборкой г. Санкт-Петербурга с повторным лабораторно-инструментальным обследованием в 2018-2019 гг.	104
3.5.1 Динамика уровня артериального давления в обследованной выборке .	104
3.5.2 Полигенный риск артериальной гипертензии в группах с разной траекторией изменения уровня артериального давления	105
3.5.3 Анализ фенотипов в группах с разной траекторией изменения уровня артериального давления	107

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	137
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	139
ПРИЛОЖЕНИЕ А	1744

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В течение длительного периода времени происходило изменение классификации уровня артериального давления (АД), а также изменение порогового значения АД, начиная с которого повышается суммарный сердечно-сосудистый риск. В настоящее время известно, что ассоциация уровня АД и сердечно-сосудистой смертности становится значимым, начиная с АД 115/75 мм рт. ст. и более, а дальнейшее повышение АД на каждые 20/10 мм рт. ст. удваивает риск сердечно-сосудистой смерти (Lewington S., 2003). При этом критерием диагностики собственно артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему остается АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Отношение к пограничным цифрам АД, при которых диагноз гипертонической болезни (ГБ) не выставляется, но риск относительно повышен, также претерпевало изменения в оценке и терминологии. Еще Г.Ф. Ланг в монографии «Гипертоническая болезнь» (1950 г.) выделил «прегипертоническое состояние» и предположил, что «лица, у которых давление находится в пределах «опасной зоны», действительно более предрасположены к заболеваниям гипертонической болезнью, чем лица с более низким давлением».

В 2003 году Объединенный национальный комитет США по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД ввел понятие «предгипертензия» (ПГ). ПГ включает диапазон систолического артериального давления (САД) 120-139 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) 80-89 мм рт. ст. и рассматривается, как фактор риска развития АГ (Chobanian A.V., 2003). В эпидемиологических исследованиях последних 15 лет распространенность ПГ колеблется в широком диапазоне: от 14,5% в Турции (Erem S., 2009) до 58,7% в Нигерии (Isezuo S., 2011). Данные о распространенности ПГ у жителей РФ разнятся: в ЭПОХА-АГ (2002-2007 гг.) 16,9% (Фомин И.В., 2013), в НИКА (2009 г.) – 35,0% (Ерина А.М., 2012).

Связь ПГ с метаболическими и поведенческими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний изучена недостаточно. С получением результатов новых исследований усиливалась позиция ПГ, как состояния, ассоциированного с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Qureshi et al. проанализировали данные Фрамингемского исследования и определили связь между ПГ и риском развития инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), но не выявили связь между ПГ и инсультом (Qureshi A.I., 2005). Мета-анализ 13 исследований, включивший 870 678 участников, показал значимую связь ПГ со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (Guo X., 2013). В российских популяционных исследованиях с проспективным наблюдением связь ПГ с ССЗ ранее не изучалась.

При ПГ по сравнению с оптимальным АД повышается вероятность как снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (Garofalo C., 2016), развития хронической болезни почек (ХБП) (Сао Х, 2014), так и терминальной стадии почечной недостаточности (Huang Y., 2014). Публикации по ассоциации субклинического поражения сосудистой стенки и ПГ противоречивы и неоднозначны. Анализ данных Фрамингемского исследования не выявил ассоциацию снижения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с наличием ПГ (Qureshi A., 2005). В более поздних публикациях определена взаимосвязь ПГ с маркерами субклинического атеросклеротического поражения артерий со снижением ЛПИ (Rubio-Guerra A., 2018) и с повышением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) (Thitiwuthikiat P., 2017).

Ассоциация ПГ с метаболическими факторами описана в единичных работах. По данным Национального обследования состояния здоровья и питания жителей в США инсулинорезистентность (по критериям уровня инсулина крови натощак и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR) ассоциирована с ПГ только у мужчин (Player M., 2007). Среди жителей Китая с помощью многофакторного анализа определена ассоциация ПГ с НОМА-IR в общей популяции независимо от пола (Zhao H., 2011).

«Генетическая архитектура» АД хорошо изучена по данным полногеномных исследований и включает более 1477 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) (Padmanabhan S., 2020). Однако в литературе мало представлена генетика ПГ, тогда как именно пограничные цифры АД предшествуют развитию АГ и могут в большей степени иметь генетическую составляющую, особенно в молодом возрасте. Уровень АД является преимущественно полигенным признаком, поэтому генетика ПГ предположительно должна иметь сходную природу с явной АГ. Индивидуальная восприимчивость к полигенным признакам лучше всего отражается с помощью оценки полигенного риска (Loika Yu., 2020). Можно предположить, что ПГ – это промежуточный фенотип между оптимальным АД и АГ, а наибольший интерес представляет проспективное наблюдение и судьба лиц с ПГ. Подобное исследование требует детального фенотипирования, генотипирования, проспективного наблюдения, что ранее не выполнялось.

Цель исследования

Определить распространенность предгипертензии в популяционной выборке жителей Российской Федерации и выявить ассоциации с кардиометаболическими, поведенческими, психосоциальными, генетическими факторами, поражением органов-мишеней и прогнозом, а также проследить траектории изменения уровня артериального давления у больных с исходной предгипертензией при проспективном наблюдении.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность предгипертензии в российской популяционной выборке.

2. Изучить ассоциации кардиометаболических, поведенческих и психосоциальных факторов с предгипертензией.

3. Определить связь предгипертензии с состоянием сосудистой стенки.

4. Проанализировать связь предгипертензии с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями при проспективном наблюдении в российской популяционной выборке.

5. Оценить траектории перехода лиц с предгипертензией в другой уровень артериального давления в зависимости от кардиометаболических, поведенческих, генетических факторов и состояния сосудистой стенки при проспективном наблюдении.

Научная новизна

1. Предгипертензия выявлена у 35% респондентов 25-64 лет российской популяционной выборки, максимальная распространенность в 55% выявлена у молодых мужчин 25-34 лет.

2. Определена ассоциация предгипертензии с кардиометаболическими нарушениями (дислипидемией, повышением частоты сердечных сокращений, гипергликемией, инсулинорезистентностью) в популяционной выборке населения, проживающего в разных регионах Российской Федерации.

3. Выявлен рост распространенности повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса ≥ 9 при увеличении уровня артериального давления от оптимального к предгипертензии и далее к артериальной гипертензии, вне зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска.

4. Продемонстрировано увеличение риска сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости при увеличении систолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. в диапазоне предгипертензии у лиц без сердечно-сосудистых осложнений по данным 7-летнего проспективного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выявленные ассоциации предгипертензии с кардиометаболическими факторами могут способствовать разработке комплексных мероприятий по первичной профилактике развития артериальной гипертензии в российской популяции.

2. Метод определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у респондентов с предгипертензией без учета сердечно-сосудистого риска является показательным для проведения оценки субклинического поражения сосудистой стенки.

3. Увеличение систолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. даже в диапазоне предгипертензии требует внимания врачей и своевременных профилактических мер, так как ассоциировано с ростом сердечно-сосудистой смертности на 18%.

Методология и методы исследования

Основным методом исследования являлся эпидемиологический подход, благодаря чему была сформирована объемная популяционная выборка жителей 12 регионов РФ. В работе использованы методы детального фенотипирования, проспективного наблюдения, а также применены современные подходы к сбору, описанию, анализу и интерпретации результатов. Все это позволило получить новые научные данные, имеющие высокую ценность как с теоретической, так и с практической точки зрения. Используемая в работе методология соответствует сформулированным целям и задачам. Клинические подходы, примененные для раскрытия изучаемого вопроса, полностью отвечают современным требованиям и тенденциям в проведении эпидемиологических популяционных исследований.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Предгипертензия наблюдается у 1/3 обследованных жителей Российской Федерации в возрасте 25-64 лет со значимо более высокой распространенностью у мужчин, особенно молодого возраста. Предгипертензия ассоциирована с дислипидемией, гипергликемией, инсулинорезистентностью, повышенной частотой сердечных сокращений.
2. Предгипертензия ассоциирована с субклиническим поражением сосудов в виде повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, несмотря на условно нормальный уровень артериального давления. Ассоциации предгипертензии с маркерами поражения почек не выявлены.
3. В диапазоне предгипертензии при увеличении систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. значимо нарастает риск сердечно-сосудистой смертности и суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Более чем у половины лиц с предгипертензией в течение 7 лет развивается явная артериальная гипертензия, что ассоциировано с исходно повышенным уровнем С-реактивного белка и может свидетельствовать о роли хронического воспаления низкой интенсивности в прогрессировании артериальной гипертензии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности и апробация результатов проведенного исследования достигнута высокой статистической мощностью исследования, четкостью формулировок при постановке задач, продуманным дизайном исследования, подробным фенотипированием и генотипированием респондентов, наличием 7-летнего проспективного наблюдения, а также обоснованным выбором методов статистической обработки данных.

Автор диссертационной работы неоднократно докладывала результаты своих исследований на научно-практических конференциях, форумах, семинарах и симпозиумах, различных как по географии, так и по масштабу проведения: Российский национальный конгресс кардиологов (Екатеринбург, 2016; Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018, 2023; Екатеринбург, 2019; онлайн, 2020; Казань, 2022); Европейский научный конгресс по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике [European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection] (г. Париж, Франция, 2016; г. Милан, Италия, 2017 и 2019, г. Барселона, Испания, 2018); Европейский конгресс кардиологов [European Society of Cardiology Congress] (г. Рим, Италия, 2016; онлайн, 2021), Европейская конференция по профилактике «ЕвроПревент» [EuroPrevent] (г. Малага, Испания, 2017), всероссийская молодежная медицинская конференция с международным участием «Алмазовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2018). Научная статья «Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики» стала призером конкурса журнала «Кардиология» на лучшую публикацию.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в амбулаторную, клиническую, лечебно-диагностическую работу ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертации вошли в основу 8 статей в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученых степеней кандидата и

доктора наук. Также опубликовано 15 тезисов в сборниках результатов зарубежных (8) и отечественных (7) научных конференций.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в определении цели и задач исследования, положений, выносимых на защиту. Автором выполнен аналитический поиск и обработка научной информации по теме исследования, проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы. Автор лично участвовал в обследовании жителей Санкт-Петербурга при проспективном наблюдении и анализе, статистической обработке полученных данных 12 регионов. Самостоятельно обработан аналитический и обзорный материал, основанный на полученных данных, сделаны выводы, проведено детальное обсуждение результатов, на основании чего даны рекомендации по практическому использованию результатов работы. Также автор работы лично занимался подготовкой публикаций, устных и постерных докладов, печатных работ и пр.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирован 27 таблицами и 12 рисунками. Текст диссертации имеет следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список, включающий 296 источников (20 отечественных, 276 зарубежных), одно приложение.

ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность предгипертензии

В течение последних двух десятилетий были опубликованы результаты исследований по эпидемиологии ПГ в разных странах и на разных континентах. Одновременно с распространенностью исследовались расовые, половые, возрастные особенности предгипертонического состояния. Встречаемость ПГ в мире весьма вариабельна и крайне неоднородна, однако наибольшая отмечается в развивающихся странах, в особенности – на африканском континенте.

По данным крупного мета-анализа с участием 1 312 244 жителей Северной Африки и Ближнего Востока, ПГ была выявлена практически у каждого третьего респондента (30,6%) [116]. Перекрестное исследование с участием 2712 жителей Большого Туниса (1230 мужчин и 1485 женщин) в возрасте 36 – 70 лет показало наличие ПГ в 56,8% случаев и АГ в 25,0% случаев у мужчин, в количестве 43,1% и 36,1% у женщин, соответственно [158]. По результатам научно-исследовательской работы Gebreselassie K.Z. распространенность ПГ составила в Гане – 42,4%, в ЮАР – 46% [92]. Согласно результатам исследований, Moussouni A. – на территории Алжира ПГ установлена в 36,2% случаев [148]. В работе Mseto O.A. с участием 1247 женщин, проживающих в сельских районах Танзании, несмотря на низкую заболеваемость АГ (8,2%), частота ПГ составила 37,2% [253].

Распространенность предгипертонического состояния вариабельна и на территории Нигерии. В результате исследования Dokunmi T.M., который проанализировал состояние жителей только сельских районов – более чем у трети участников была выявлена ПГ (36,8%) [56]. Это подтверждается результатами авторов аналогичных обследований населения Нигерии, в которых ПГ регистрировалась с частотой от 42,5% до 58,7% [234, 286]. Похожие результаты были получены Ezekwesili C.N., отнесшего к группе ПГ 42,5% респондентов [82].

При анализе частоты ПГ, выполненном Adeloeye D. в когорте из 78 949 человек, был установлен более низкий показатель, равный 30,9% [237].

Дополнительно к распространенности на отдельных территориях Африки активно изучалась эпидемиология предгипертонического состояния в зависимости от фактора урбанизации места проживания респондентов. Например, при обследовании населенных пунктов в Северной Эфиопии, куда вошло 486 представителей сельских и 697 представителей городских территорий, встречаемость ПГ составила 37,2%. При этом среднее САД с поправкой на пол и возраст было значимо выше у городского населения, чем у сельского ($p=0,001$) [142].

Если говорить о гендерных различиях на территории Африки, то в публикациях чаще встречается информация о более высокой распространенности ПГ у мужчин, чем у женщин (например, в Нигерии 37,6% и 29,7%, соответственно) [264]. Анализ данных проекта Healthy Heart Africa по скринингу АД у жителей Кении старше 18 лет также показал, что у мужского пола вероятность развития ПГ на 23% выше, а проживание в сельской местности увеличивает эту цифру до 60% [141].

Тем не менее необходимо отметить, что при обследовании женщин была выделена одна характерная особенность, а именно – зависимость ПГ от работы репродуктивной системы. При обследовании в Конго 100 женщин, находящихся в пременопаузе и 100 – в постменопаузе, менопауза была определена как фактор, повышающий риски развития ПГ, в данном случае в 2,7 раза ($p < 0,0001$) [216].

В целом систематический обзор научных работ, проведенных в Африке за последние 10 лет (2012-2022 гг.), показывает, что встречаемость ПГ среди взрослого населения варьирует от 32,9% до 56,8% [217].

Однако не только Африка находилась под вниманием ученых при изучении эпидемиологии ПГ. Подобные исследования в разное время проводились и в других странах.

По результатам исследования STEPS в Индии в штате Пенджаб ПГ была выявлена у 40,8% из 5127 респондентов [28], в научной работе других

исследователей в Индии этот показатель составил 28,8% из 402 человек [245]. В прибрежных районах штата Керала группа ученых под руководством Anand T.N. определили встречаемость ПГ, равную 34% [220]. Общая распространенность ПГ среди жителей округа Читтур составила 42,8% [208]. Среди городских жителей Южной Индии ПГ была выявлена более чем у половины опрошенных (55%) [201]. По данным Jayaseelan V. ПГ определялась у 114 из 277 санитарных работников в Центре медицинской помощи в Южной Индии (41,1%) [235].

Однако по аналогии с Африкой, распространенность ПГ в Индии претерпевает изменения в зависимости от того, где проживает респондент – в городских или сельских условиях. Важно учитывать, что данные исследований противоречивы. Например, среди 2 749 сельских жителей Индии ПГ была выявлена только у 16,3% [90]. В то время как Premkumar R. при обследовании жителей сельских районов Центральной Индии выявил ПГ у 32,2% респондентов [222]. Аналогичное исследование проводилось при изучении распространенности АГ и ПГ среди женщин, проживающих в сельских районах Западной Бенгалии, штате на Востоке Индии. При участии 1186 жительниц установлено, что общая распространенность ПГ у женщин в данном регионе составила 40,8%, что сопоставимо с жительницами городов.

При анализе исследования Virbhum Population Project с участием 8 977 индийцев (2012-2018 гг.) было зарегистрировано, что в Индии, также, как и на Африканском континенте, среди мужчин частота ПГ выше, чем среди женщин (45,3% и 32,7%, соответственно) [125]. Это было неоднократно подтверждено, в том числе в исследовании Singh S., где ПГ выявлена у 45,9% мужчин и у 38,05% женщин городского населения Варанаси в Северной Индии [268].

В Индии, по аналогии с другими странами, при проведении исследований была выявлена ассоциация АГ и ПГ с возрастом [78]. Premkumar R. установил, что наибольшее количество случаев ПГ (52,7%), зарегистрированных в Центральной Индии, приходилось на респондентов в возрасте 46-55 лет [222]. Несколько иную картину показал в своем исследовании Panesar S. Согласно

данным его работы, к группе ПГ отнесено 35% жителей Индии в возрасте 20-59 лет [207].

В **Непале**, граничащем с Индией, наблюдается похожая картина и в отношении распространенности ПГ, и в отношении связи ПГ с возрастом. Проведенный мета-анализ, включающий данные 23 исследований с участием 99 792 человек, позволил выявить наличие ПГ у 35,4% непальцев [223]. При изучении меньшей когорты из 15 934 жительниц сельской местности Непала (средний возраст 34,2 лет) ПГ определена у 14,4% женщин [23].

Интересные данные были получены по результатам исследований в странах **Ближнего Востока**. Okati-Aliabad Н. выполнил масштабный мета-анализ с изучением результатов 83 обследований с участием 479 816 человек, согласно которому общий уровень распространенности ПГ составил 28,6%. Одновременно установлено, что именно в странах Ближнего Востока увеличение возраста ассоциируется с тенденцией к снижению встречаемости ПГ, но к увеличению количества пациентов, страдающих АГ [224].

Целый ряд исследований, направленных на изучение уровня АД и причин распространенности ПГ, проведен в **Иране**. В работе Aghababaei I. с участием иранских женщин и периодом наблюдения 6,7 лет оптимальное АД, ПГ и АГ определялось у 33% (1073 чел.), 36% (1185 чел.) и 31% (994 чел.), соответственно [130]. Rahmanian K. и соавторы получили похожие данные, установив, что из 892 жителей Ирана в возрастной категории 30 лет и старше к группе с ПГ относятся 33,7% (300 чел.), из которых – 36,4% мужчин и 31,4% женщин ($p < 0,05$) [244]. Исследование, проведенное в Иране с участием 2 036 жителей, позволило установить частоту распространенности ПГ среди иранцев, равную 30% [195].

Данные, полученные Aghababaei I. и Rahmanian K., были подтверждены позже в исследовании Khosravi A. Согласно результатам его работы, при наблюдении 5 190 жителей Ирана в возрасте 42-65 лет ПГ была выявлена у 37,2% мужчин и 30,9% женщин [280]. Не менее важные результаты получили Tabrizi J.S. и соавторы в следствие изучения итогов иранского проекта по продвижению здорового образа жизни (Lifestyle Promotion Project, 2015 г.). Группа ученых

подсчитала, что распространенность ПГ среди населения Ирана на тот момент составила 47,3% [199]. При мета-анализе данных 417 392 человек взрослого населения Ирана, выполненном Afsargharehbagh R., встречаемость ПГ составила 31,6% [114].

Интересные результаты получены в ходе проведения динамического наблюдения 1013 женщин в возрасте 41-85 лет в рамках когортного исследования в Исфахане (третий по величине город Ирана). Согласно полученным данным, отмечалось явное снижение распространенности ПГ в динамике по годам – от 56,6 % в 2001 году, к 53,3 % и 42,2 % в 2007 и 2016 годах, соответственно [230].

В целом при исследованиях, проведенных в Иране, установлено, что распространенность ПГ у мужчин чуть выше, чем у женщин и составляет: у женщин от 30,9 % до 36,0 %, у мужчин колеблется в пределах 36,4 – 37,0 %. При изучении общей закономерности по Ирану распространенность заболевания составила от 29 % до 48 %, в зависимости от года и территории исследования.

Исключение составляют результаты, полученные Yazdanpanah L.: при анализе распространенности, осведомленности и факторов риска ПГ и АГ в Ахвазе, расположенном на юго-западе Ирана, частота ПГ оказалась очень низкой и составила всего порядка 7,7% [236].

Относительно низкая встречаемость ПГ, порядка 14,5 %, зарегистрирована в **Турции** в исследовании Trabzon Hypertension Study с участием 4 809 респондентов [229]. В **ОАЭ** (г. Дубай) распространенность ПГ в среднем составила 29,8% [200].

На основе данных общенационального обследования 5 017 человек в возрасте 25-65 лет, проведенного в **Камбодже**, ПГ зарегистрирована примерно в два раза чаще АГ (27,9% и 15,3% для ПГ и АГ, соответственно) [277].

Среди 17 199 жителей **Вьетнама** в возрасте 25-65 лет встречаемость ПГ составила 41,8% [149]. В **Пакистане**, согласно результатам работы Kazmi T., ПГ выявлена у 37% респондентов [52], а на Тайване и в Малайзии при наблюдении лиц среднего и пожилого возраста ПГ были подвержены 35,8% и 37,1% обследованных, соответственно [159, 231].

В странах Азии проводились и более масштабные по объемам когорт и длительности периода наблюдения научные работы. При анализе данных исследования состояния здоровья и питания (KNHANES), проведенного группой ученых во главе с Jang S.Y., выявлено наличие ПГ среди 52,8% жителей Южной Кореи в возрасте 45-64 лет [171]. В более молодой возрастной группе – 19-45 лет исследования KNHANES определили распространение ПГ среди 32,7% участников [131].

Интерес для изучения представляет территория **Китайской Народной Республики**, где более детально изучена эпидемиология ПГ среди населения. Было отмечено, что внутристрановые территориальные различия Китая могут оказывать существенное влияние на распространенность ПГ, в зависимости от типа поселения и района проживания участников исследования.

В 2012 году проведено исследование среди 4 197 человек в возрасте 20 - 59 лет на Цинхай-Тибетском нагорье, расположенном на юго-западе Китая. Общая распространенность АГ и ПГ там составила 28,1 и 41,5%, соответственно. Основными факторами риска на данной территории установлены возраст и пол (для мужчин (ОШ [95%ДИ] 1.367 [1.09;1.71], $p=0,07$). Показано, что каждые 10 лет увеличивают риски возникновения ПГ на 40% [210].

Полученные данные хорошо согласуются с результатами исследований Lin P.Y., согласно которым, среди работающего населения высокогорных регионов Китая почти у половины опрошенных (41,5%) была выявлена ПГ [254].

В 2015 году опубликованы результаты еще одной масштабной работы по исследованию 17 584 человек взрослого населения северо-восточного Китая. Согласно этим данным, распространенность ПГ и АГ в изучаемом регионе составила 36% и 30,8% у мужчин и женщин, соответственно. При этом по аналогии с исследованиями на Ближнем Востоке, с увеличением возраста у мужчин частота ПГ снижалась ($p<0,001$) параллельно с увеличением частоты АГ ($p<0,001$). Подобная тенденция наблюдалась и у женщин ($p<0,001$) [202].

В исследовании китайских ученых под руководством Li Z. были получены схожие результаты – среди 11 576 участников чуть более трети – 35,1% мужчин и 32,5% женщин – страдали ПГ [183].

Однако среди многочисленных исследований на территории Китая была выявлена территория с достаточно низкой распространенностью изучаемого заболевания. Такой местностью оказался Цюаньчжоу – городской округ в провинции Фуцзянь на Юго-Востоке Китая, где среди обследованной группы пожилых людей наличие ПГ было ассоциировано всего с 18,7% [219], что почти в два раза ниже, чем на всей остальной территории страны.

Зависимость эпидемиологии ПГ от пола среди жителей Китая также была неоднократно продемонстрирована в целом ряде исследований. Например, в Гуанчжоу при изучении распространенности и факторов риска ПГ среди 5 170 городских жителей общая заболеваемость ПГ составила 35,15%. При этом количество респондентов с ПГ было значимо выше среди мужчин (43,75%), чем среди женщин (23,56%); $p < 0,05$) [227].

Полученные данные хорошо соотносятся с результатами масштабного исследования CHPSNE, которое проводилось в 2009-2010 гг. с участием 25 196 жителей на северо-востоке Китая. Там было выявлено, что при общей распространенности ПГ 56,9% наиболее часто это заболевание встречалось среди мужчин – в 71,1% случаев, а среди женщин только в 44,6% [262].

По данным другой научной работы, проведенной Ма М. с коллегами, среди 30 634 человек из 7 округов провинции Хубэй, расположенной на востоке центральной части Китая, ПГ была подтверждена у 42,2% участников обследования. Мужской пол и пожилой возраст, как и в других исследованиях, также были определены как факторы риска ($p < 0,05$) [140].

Из более объемных по выборке отмечен мета-анализ китайских исследователей, включивший в себя данные обследований 250 741 человек. По его результатам распространенность ПГ среди респондентов составила 38%. Установлена зависимость от пола пациентов – для мужчин ПГ выявлялась чаще, чем для женщин (41% против 34%). Также в исследовании было установлено, что

представители неазиатских народов составляют большую численность среди страдающих ПГ, чем азиаты (42% против 36%). Почти у половины (47%) чернокожего африканского населения в неазиатской подгруппе была выявлена ПГ [278]. В ходе мета-анализа, проведенного годом позже Jin N., частота ПГ среди взрослых китайцев оказалась схожей и составила 37% [123].

Япония не осталась в стороне от изучения распространенности ПГ. Kawamoto R. с соавторами провели наблюдение 1634 женщин (65±3 года) и 1207 мужчин (средний возраст 60±15 лет). В результате ученые установили, что распространенность ПГ среди обследованных жителей Японии составила 23,9% у женщин и чуть больше у мужчин – 27,3% [108]. В краткосрочном проспективном когортном исследовании, которое проводилось среди студентов японских университетов, более чем у трети респондентов была выявлена ПГ – 34,1% [156].

Среди стран, входящих в состав **Европейского Союза**, один из самых высоких показателей смертности от инсультов имеет Венгрия. С целью подготовки программы профилактики в рамках международного исследования в Венгрии, а также Австрии и Словакии с участием 2012 респондентов проводилось выявление ПГ и АГ среди работающего населения страны (1000 банковских работников и 1012 рабочих фабрики по производству салями).

Как показали итоги, у 22,6% отмечалось АГ и у 39,8% – ПГ. При этом группа людей с ПГ была сопоставима по возрасту с группой с оптимальным АД, однако первые показали значительно более высокую ЧСС.

Важно и различие данных по половому признаку. После 30 лет у мужчин наблюдался значительно более высокий уровень ДАД по сравнению с женщинами. ПГ выявлена у 39,8% (801 чел.) респондентов. Участники мужского пола были на 70% чаще подвержены риску возникновения АГ (ОШ [95%ДИ] 1,69, [1,33; 2,16]) по сравнению с женщинами [106].

В обследованиях городского населения Германии в популяционном исследовании, проведенном Heinz Nixdorf Recall в 2000–2003 годах, приняли участие 4814 человека. В результате, ПГ была выявлена у 27,2% участников [26].

С целью получения информации о ситуации с ПГ у населения **Америки**, John N. Booth провел анализ данных исследования National Health and Nutrition Examination Surveys с участием 30 958 взрослых американцев старше 20 лет в период с 1999 по 2012 год. Ученый опередил, что в указанный период доля взрослых в США с ПГ незначительно, но снизилась – с 31,2% до 28,2%. Однако, за это время среди участников с ПГ увеличилась распространенность таких факторов риска ССЗ, как: преддиабет (с 9,6% до 21,6%), СД (с 6,0% до 8,5%), избыточный вес (с 33,5% до 37,3%) и ожирение (с 30,6% до 35,2%) [284].

В Северной Америке эпидемиологические различия ПГ проявлялись особенно ярко ввиду неоднородности национальной структуры стран.

При анализе данных американского исследования Bogalusa Heart Study в 2009 году выявлено, что мужчины больше подвержены риску развития заболевания. Их количество с ПГ составило порядка 35% случаев, а для женщин – около 22%. При оценке расовой принадлежности респондентов с ПГ были получены примерно равнозначные данные: 29% афроамериканцев и 27% европеоидов [161].

Эпидемиологию ПГ также изучали в рамках эксперимента по профилактике АГ (TROPHY) в США. К участию были допущены 5 553 лиц с ПГ, 20 351 лиц с АГ и 4 246 участников с оптимальным АД. Все респонденты – представители юго-восточного Обводного пояса (юго-восточные штаты США, где фиксируется излишне высокий показатель заболеваемости инсультами и другими формами ССЗ). Наиболее часто случаи ПГ фиксировались у людей определенной расы (62,9% у афроамериканцев по сравнению с 54,1% европеоидов). Более высокая распространенность ПГ наблюдалась у лиц старшего возраста [192].

В Южной Америке распространенность ПГ варьировала в диапазоне от 20% до 40% в различных регионах. Изучением данной проблемы одновременно занимались ученые в разных странах ЮАР.

В исследованиях, проведенных доктором do Carmo Rocha J. в Бразилии, показано, что в когорте бразильских женщин из 1 773 человек в возрасте 20 - 59 лет распространенность ПГ составила 20,6%. Авторами была выявлена

закономерность повышения риска развития ПГ у женщин в возрасте 39-41 лет и выше с диагнозом ожирение или высоким ИМТ [225].

При анализе данных исследования Peruvian Demographic and Health Survey в Перу ПГ встречалась более чем у трети участников – 33,68% из 33 336 человек [269]. Аналогичные результаты были получены в ходе изучения данных 1 800 жителей Суринама, где ПГ также была зарегистрирована у 31% из всех опрошенных [113]. А при исследованиях в **Парагвае** отмечена чуть более высокая распространенность ПГ, по сравнению с Перу и Суринамом. Результаты Chaves G. продемонстрировали, что среди 18 287 пациентов в возрасте 51 ± 16 лет ПГ была подтверждена у 39% респондентов [218].

Нельзя обойти вниманием и территорию **России**, где также проведено большое количество исследований, посвященных проблемам распространенности ПГ.

Одна из таких работ проведена Гринштейном Ю.И. и соавторами в Краснодарском регионе. При оценке эпидемиологии и установления взаимосвязи ПГ с социально-демографическими факторами риска при участии 1 603 человека в возрасте 25-65 года ученые выявили, что общая распространенность ПГ в данном регионе составила 29,2%. Полученные данные значимо ниже среднероссийских показателей, которые, согласно исследованию ЭССЕ-РФ, составили порядка 35,0%.

Увеличение возраста провоцировало понижение распространенности заболевания и среди мужчин, и среди женщин. Более высокая встречаемость ПГ выявлена в группе 25-34 года (41,6%) с последующим достоверным снижением показателя у более возрастных людей [17].

Гринштейн Ю.А. в своей работе показал, что у мужчин в России ПГ отмечается в 1,3 раза чаще, чем у женщин, и составляет 33% и 28% для мужского и женского пола, соответственно.

В литературе описаны исследования с оценкой распространенности ПГ в специализированных рабочих коллективах РФ. Например, Скрипцовой А.Я. данное заболевание изучалось среди сотрудников пенитенциарной системы в

возрасте 20-30 лет (210 человек, из которых 95% составили мужчины). Согласно результатам работы, ПГ была установлена только у 8,5% респондентов [19].

Жарским С.Л. при определении нарушений АД у военнослужащих Дальневосточного военного округа (819 человек, только лица мужского пола в возрасте $33 \pm 0,22$ лет) было выявлено, что 74,7% из них страдают ПГ [8].

По мнению ряда российских авторов, на основании имеющихся результатов, особенно популяционных, сложно оценить распространенность этого заболевания среди населения в целом [5]. Хотя, необходимо отметить, что все проведенные исследования имеют общие характерные черты, а именно – определенные ассоциативные связи ПГ с полом (распространенность у мужчин отмечается выше, чем у женщин) и, хоть и в меньшей степени доказанности, с возрастом (с увеличением возраста отмечается снижение показателей ПГ).

1.2 Предгипертензия и кардиометаболические детерминанты

Известно, что дислипидемия оказывает негативное влияние на состояние сосудистой стенки, что способствует повышению ее жесткости и увеличению уровня АД.

Поперечное исследование, проведенное Al-Maqbali A. и соавторами в Омане с участием 1498 пациентов без СД, АГ и хронических заболеваний почек (средний возраст исследуемых 49 ± 10 лет), показало достоверную связь между уровнем холестерина в крови и изменениями АД у респондентов. В ходе работы установлено, что при увеличении общего холестерина в крови на 1 ммоль/л у пациентов наблюдалась как ПГ (ОШ [95%ДИ] 1.2 [1,06;1,37], $p=0.006$), так и АГ (ОШ [95%ДИ] 1.5 [1,09;2,06], $p=0.013$) [203].

Большое количество исследований, доказывающих наличие связи между дислипидемией и ПГ выполнено в Китае, где отмечается достаточно высокая распространенность ПГ среди населения.

Одно из таких исследований проведено группой китайских ученых под руководством доктора Wang R. По результатам наблюдения 5170 пациентов в Китае они доказали, что общий холестерин и ТГ значимо связаны с более высоким риском ПГ у населения [227].

К подобным выводам пришли и другие китайские исследователи – Zhou H. и соавторы, которые на основании анализа данных уже 15 000 участников из провинции Чанша отметили прямую зависимость между дислипидемией и гипертриглицеридемией у обследованных пациентов и однозначно определили дислипидемию как фактор риска ПГ [81].

В наиболее крупном китайском мета-анализе, в ходе которого проведено изучение результатов 21 исследования, профессор Jin N. с коллегами установили, что у пациентов с высокими уровнями таких показателей липидограммы, как общий холестерин, ТГ и ЛПНП, распространенность ПГ выше, чем у обследованных с нормальными уровнями. При этом отмечалось – чем выше уровень ЛПВП, тем ниже распространенность ПГ в целом [123].

В Японии также проводились масштабные исследования в области выявления факторов риска ПГ у людей обоих полов в возрастном диапазоне 34-62 лет.

Наиболее интересная и крупная работа в этой области проведена в 2011 – 2012 гг. доктором Ichiro Wakabayashi с группой японских медиков.

В 2011 г. в исследовании принимали участие 22 602 японцев 36–62 лет, с оптимальным АД, ПГ и АГ. Итоги обследования показали, что ТГ и ЛПНП были значимо выше у мужчин с ПГ и АГ чем у мужчин с оптимальным АД и существенно выше в группе респондентов с АГ против обследуемых с ПГ. Распространенность низкого уровня ЛПВП была существенно выше в группе с АГ. В группе с оптимальным АД и ПГ эта разница между оптимальным АД и ПГ выявлена не была ($p < 0,01$ для всех) [288].

Годом позже тем же автором совместно с Tomoko Shimomura проведено обследование 9 939 японских женщин в возрасте 35-54 лет в префектуре Ямагата Японии, в ходе которого также подтверждена причинно-следственная связь

между дислипидемией (высокий уровень ТГ и высокий уровень ЛПНП) и ПГ [266].

Связь между ПГ и дислипидемией была исследована и в чешской популяции 2012 г. при обследовании группы из 667 человек. Авторы данной работы отмечают, что значительно более высокая распространенность ПГ наблюдалась именно у участников с дислипидемией (у лиц с гипертриглицеридемией – 43%, в группе с высоким уровнем апоВ и ТГ – 42,4%) [181]. Схожие данные были получены в исследовании корейского ученого Park J. в Корее [67].

При проведении аналогичных исследований в Сингапуре с изучением характера кардиометаболических факторов риска ПГ в трех этнических азиатских популяциях (Chiang P.P. и соавторы, 2013 г.) также выявлена значимая положительная связь между высоким уровнем ЛПНП у китайцев и высоким уровнем ТГ у малайцев с ПГ [53].

Связи ПГ с дислипидемией подтверждается и в исследованиях, проведенных с малой когортой участников. Например, в обследовании, куда были приглашены 80 человек, из которых 40 человек с ПГ и 40 – с оптимальным АД. Согласно итогам проведенной работы, значительное повышение ОХ и ЛПНП отмечалось у респондентов с ПГ [45].

Рассматривая этиологические факторы развития ПГ, многие исследователи отмечают роль нарушения толерантности к глюкозе и СД.

Rahmanian K. в ходе своей научной работы в 2012 году установил более высокий уровень глюкозы у лиц с ПГ, живущих в Иране ($5,27 \pm 1,64$ ммоль/л, $p < 0,013$), по сравнению с группой с оптимальным АД ($4,94 \pm 1,51$ ммоль/л) [244].

В другой иранской популяции по результатам исследования 5 летняя заболеваемость СД среди лиц с ПГ и лиц с оптимальным АД составила 12,7% и 9,7%, соответственно. Установлено, что риск развития СД у лиц с ПГ был выше на 13 % [177].

Похожее исследование провели иранские исследователи Badakhsh M. и соавторы. По результатам своей работы они сделали вывод, что имеющийся в

анамнезе СД был более распространен в группе с нормальным АД по сравнению с группой с высоким нормальным АД у обследованных жителей Ирана ($p=0,01$) [195].

При исследованиях, проведенных в Китае, установлены схожие показатели. Например, доктор Wang X. оценил связь между преддиабетом и ПГ. При этом преддиабет определялся как нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак (повышение уровня глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л).

Обследование популяции взрослого населения в провинции Цзилинь, расположенной на Северо-Востоке Китая, выявило, что распространенность сочетания преддиабета и ПГ составила 11,3%. Результаты бинарной логистической регрессии показали, что возраст, пол, образование, уровень ТГ, ИМТ, окружность талии и потребление алкоголя являлись дополнительными факторами, сопутствующими преддиабету и ПГ [31].

Китайский исследователь Wang Q. изучал связь альбуминурии и нарушений углеводного обмена в группах с разным уровнем АД. Ученый установил, что как в группах с ПГ, так и в группах с оптимальным АД, распространенность альбуминурии увеличивалась с повышением уровня гликемии – от нормогликемии к преддиабету и СД (32,6%, 18,3%, 14,8% в группе ПГ, 23,1%, 16,2%, 13,4% в группе с оптимальным АД) [40].

Анализ данных исследования здоровья Западного Нью-Йорка (WNYHS), включающий когорту из 569 респондентов обоих полов (возраст порядка 52 ± 3 года), без ПГ, АГ, ССЗ и СД при базовом обследовании выявил 6-летнюю заболеваемость ПГ в 33,5%. Дисрегуляция метаболизма глюкозы, проявившаяся в повышении уровня глюкозы натощак на исходном уровне (ОШ [95%ДИ] 1,7 [1,07;2,69]) и увеличение веса с 25 лет (ОШ [95%ДИ] 1,1 [1,04–1,21]) на 10 фунтов, были самыми значимыми предикторами ПГ [252].

При наблюдениях Kawamoto R. взрослого населения Японии установлено, что в группах лиц, уравненных по полу и возрасту, САД и ДАД значительно и постепенно увеличивались с увеличением глюкозы натощак [126].

Jin N. с соавторами в 2013 г. в ходе мета-анализа, проведенного с включением 21 проспективного исследования относительно связи биохимических показателей и риска развития ПГ, также отметили высокую роль уровня глюкозы в крови натощак 0,20 (0,12-0,27) как сопутствующего фактора при ПГ [123].

Полученные данные были еще раз подтверждены в сингапурском исследовании, упомянутом выше. В ходе своей работы Chiang P. показал, что высокие концентрации глюкозы – выше 5,5 ммоль/л (ОШ [95%ДИ] 1,49 [1,13;1,98] ассоциируются с повышенным риском ССЗ, а также с ПГ [53].

Таким образом, результаты, полученные разными учеными, показывают, что достаточно сложно разделить такие факторы риска, как негативные изменения углеводного и липидного профиля при ПГ в виду их тесной взаимосвязи. В большинстве случаев данные факторы присутствуют одновременно и играют значимую роль в распространенности ПГ среди разных групп населения.

Во многих исследованиях показана прямая зависимость дислипидемии и гипергликемии с высоким ИМТ и абдоминальным ожирением, которые являются звеньями одной цепи нарушения метаболического статуса. Следовательно, последние (высокий ИМТ и абдоминальное ожирение) также являются факторами риска развития ПГ.

Обследование, проведенное в 2005 г. Министерством здравоохранения и социального обеспечения Кореи по изучению состояния здоровья и питания (KNHANES) корейского населения, включало 1973 человек в возрасте 46-65 лет. Статистический анализ случайной выборки результатов этого исследования показал, что субъекты с абдоминальным ожирением в 2,06 раза, а люди с ожирением – в 1,89 раза чаще предгипертензивные, чем группа с нормальным ИМТ [171].

По данным иранского исследования Tehran lipid and glucose study (TLGS) возраст, ИМТ и САД также были значимыми предикторами ПГ [48]. В аналогичной работе другого ученого из Ирана – Nadaeigh F. при наблюдении 1466

мужчин и 2131 женщин в течение 9,2 лет была обнаружена строгая ассоциация между ИМТ и ПГ у обоих полов, а также связь ПГ с ожирением у женщин [190].

При исследовании среди взрослых женщин в сельской местности Непала (средний возраст 34,2 года), согласно результатам, представленным Khan R., как систолическое АД, так и диастолическое АД были положительно связаны с высоким уровнем глюкозы натощак (САД $\beta=10,0$; ДАД $\beta=6,9$), а также с высоким ИМТ (САД $\beta=6,7$; ДАД $\beta=5,1$) после поправки на потенциальные искажающие факторы ($p<0,01$) [23]. Согласно результатам исследования Okwuonu C. – до 72,6% лиц с ПГ имели ИМТ >25 кг/м² [283].

Достаточно интересные взаимосвязи установил автор многочисленных работ в данной области Kim Y. Согласно его результатам, у женщин старше 60 лет ПГ была связана с увеличением окружности талии (ОШ [ДИ 95 %] 1,04, [1,00; 1,07]). Однако изученное им влияние вредных привычек на ПГ показало неоднозначные результаты: у мужчин и женщин в возрасте 41–60 лет курение было обратно связано с ПГ, а у мужчин в возрасте 40–59 лет – употребление алкоголя имело прямую положительную связь с нарушением АД [134].

Taherian R. также выявил, что уровень ТГ в сыворотке крови и величина окружности талии напрямую связаны с ПГ как у мужчин ($\beta=0,16$, $\beta=0,25$ и $\beta=0,11$, соответственно), так и у женщин ($\beta=0,16$, $\beta=0,21$ и $\beta=0,09$, соответственно) [87].

По данным Ononamadu C., ИМТ и окружность талии коррелируют с повышением риска развития ПГ, причем такая связь у женского пола значительно выше ($p < 0,05$) в отличие от мужского [64].

Среди жителей Индонезии, по данным Lydia A., возраст старше 60 лет, мужской пол, избыточный вес, ожирение и увеличение окружности талии являлись значимыми факторами риска развития ПГ [232].

Вероятность развития АГ и ПГ в исследовании бразильского ученого Pereira S. была выше у мужчин в возрасте старше 40 лет, страдающих ожирением или избыточным весом [88].

Ассоциация ПГ с высоким ИМТ была подтверждена по данным национального обследования факторов риска неинфекционных заболеваний,

проведенного в Бангладеше. В 2010 г. группа бангладешских ученых под руководством Rahman. M. изучили факторы риска АГ и ПГ в репрезентативной выборке мужчин и женщин в возрасте 25 лет и старше (7 368 участников) и установили следующее: наличие ПГ однозначно связано с высоким ИМТ как для городского, так и сельского населения. Причем, среди горожан с ПГ риски избыточной массы тела повышались в 3,1 раза, ожирения – в 4,6 раз, а среди сельского населения с ПГ – риски избыточной массы тела повышались в 3,6 раз, ожирения – в 3 раза [238].

Спустя 5 лет, в 2015 г. Khanam M. опубликовали результаты исследования факторов риска по заболеваниям, не относящимся к инфекционным, проведенного в селах Бангладеша. Проведено обследование 6 094 человек старше 25 лет. Итоги работы вновь показали положительную связь между установленным ПГ и более высоким ИМТ у обследованных респондентов [204].

Множество исследований взаимной связи ПГ с ИМТ проведено в Китае.

Так, согласно результатам работы Chen C., полученным при обследовании взрослого населения в Центральном Китае, была установлена параллель между ПГ и возрастом, полом, индексом ИМТ и окружностью талии ($p < 0,05$) [58].

Основываясь на результаты работ разных авторов, а также на собственные данные, полученные при изучении факторов риска ПГ, китайский исследователь Choi J.Y. предложил дифференцировать мероприятия по профилактике АГ и ПГ в зависимости от пола. По итогам своей работы он доказал, что в группе мужчин основными предикторами ПГ были высокий ИМТ, употребление алкоголя и сокращенная продолжительность сна, а в группе женщин – возраст и ИМТ [89].

Результаты еще одного, но уже более крупного перекрестного исследования в Китае с участием 17 584 человек показали, что ИМТ и абдоминальное ожирение достаточно убедительно коррелируют с предгипертензией и АГ ($p < 0,05$) [202].

Основными факторами риска ПГ в китайской популяции, по данным Huang Y., также стал избыточный вес, который повышал риск развития ПГ в 2,8 раз. В качестве факторов риска были установлены: мужской пол (повышал риска развития ПГ в 2,19 раз) и гиперурикемия, повышающая риски на 70% [211]. Роль

гиперурикемии в развитии ПГ была продемонстрирована и в других исследованиях [258, 260, 261].

Изучение сердечно-сосудистых факторов риска ПГ у этнического меньшинства Ше провинции Фуцзянь в Китае (5 523 человек) продемонстрировало высокую распространенность ПГ среди населения, страдающего избыточным весом (ОШ [95%ДИ] 2,3 [1,84, 2,89], $p < 0,001$) или ожирением (ОШ [95%ДИ] 2,67 [1,25, 5,7] $p < 0,01$) [210]. А в мета-анализе, проведенном китайским ученым Jin N. установлено, что среди пациентов с высокими значениями ИМТ распространенность ПГ на 20% выше [123].

Похожие выводы сделали и ученые других стран. В ходе изучения жителей Омана у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м² распространенность ПГ увеличилась в 2,25 раза ($p < 0,01$) [103].

По результатам 4-летнего исследования 30 144 пациентов в рамках программы REGARDS, направленной на изучение причины географических и расовых различий при инсульте в США в 2011 г., перекрестный анализ 5 553 пациентов показал более высокую распространенность ПГ у лиц высоким ИМТ. Установлено, что среди европеоидов риск ПГ был выше на 70%, среди афроамериканцев на 57%, значимо по критерию хи-квадрата. [192].

Участниками исследования, проведенного японским доктором Wakabayashi I., стали 28 325 мужчин и женщин в возрасте 20–41 лет. Оказалось, что применительно к японскому населению ассоциация между ожирением с ПГ и АГ сильнее выражена у женщин, чем у мужчин [292].

Также, в ходе другой научной работы в Японии было проведено обследование более возрастных лиц – 1207 мужчин в возрасте 60 ± 15 лет и 1634 женщины в возрасте 63 ± 12 лет. У респондентов с ИМТ в диапазоне от 21 до 24,9 кг/м² установлен повышенный риск развития ПГ [108].

Самые высокие корреляции ПГ с увеличением веса были установлены в исследовании Tamrakhar D. в пригородах Непала. Выявление ПГ происходило в 2,29 раза чаще при избыточном весе и в 5 раз чаще при ожирении по сравнению с лицами с нормальным ИМТ ($p < 0,001$ для всех) [170].

Таким образом, среди всех факторов риска ИМТ был определен как основной предиктор развития ПГ как у мужчин (ОШ [95%ДИ] 1,43 [1,3;1,46]), так и у женщин (ОШ [95%ДИ]1,43 [1,2;1,45]) [102].

В целом роль антропометрических показателей как коррелятов и потенциальных предикторов риска развития АГ и ПГ неоднократно показана и доказана в многочисленных исследованиях.

Известно, что **потребление большого количества соли** провоцирует повышение АД и ПОМ путем поляризации адаптивных и врожденных иммунных клеток в сторону провоспалительного фенотипа [257].

Например, отличительные особенности и традиции питания в Индии включают в себя обильное использование специй, в том числе соли. Индийскими учеными продемонстрировано, что добавление соли в пищу во время еды (ОШ [95%ДИ] 2,46 [1,52;3,99]) и чрезмерное потребление соленой пищи (ОШ [95%ДИ] 6,99[3,63;13,48]) являются значимыми коррелятами ПГ [160].

Ravi M. и соавторы при проведении исследования сельских жителей Южной Индии (средний возраст $47,8 \pm 9,6$ года), также установили, что потребление соли имеет значительную связь с ПГ у взрослого населения ($p < 0,05$) [245].

В исследовании Madanat H., проведенном среди женщин – латиноамериканок, диета с высоким уровнем **потребления сладких газированных напитков** являлась сильным фактором риска развития ПГ [66].

Курение также рассматривают в качестве модифицируемых факторов, косвенно влияющих на риск развития ПГ и АГ [21, 22]. По данным Allal-Elasmi M., эта вредная привычка ассоциировалась с ПГ в репрезентативной выборке населения Большого Туниса (2712 участников) и на 30% повышало частоту ее развития [158].

Согласно исследованию курильщиков в Южной Азии, проведенному Khan R. в 2006–2008 гг. среди когорты из 15 934 женщин в сельских районах Непала, курение на 57% повышало риски ПГ [23].

Данные китайского мета-анализа также подчеркивают важность профилактической работы над данным фактором риска, так как (ОШ (95% ДИ) для курения составило 1,44 [1,40; 1,47]).

В результате анализа показателей различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 110 обследованных лиц (47 мужчин и 63 женщин) с оптимальным АД и ПГ было обнаружено, что у мужчин ПГ чаще выявляется при увеличенном значении показателя креатинина и установлении факта курения пациента. У женского пола установлено больше ассоциаций со стрессом и наследственностью по ГБ [7].

В крупных исследованиях, как правило, изучается совокупность различных факторов риска. Так, в ходе перекрестного исследования 30 634 жителей провинции Хубэй было выявлено, что **физические упражнения** на 16% и **высшее образование** на 39% снижают вероятность ПГ ($p < 0,05$). Курение, напротив, выступает в роли одного из основных риска развития ПГ (повышало риск на 60%) [140].

Один из указанных выше факторов риска выявлен в Даммаме, Саудовская Аравия. В ходе наблюдения 370 студенток наибольшая распространенность ПГ установлена среди девушек с **отсутствием физической активности** (53,2%) [44].

В исследовании Zhang R. показано, что уровень высшего образования и семейное положение могут быть в значительной степени связаны с ПГ [174].

При ПГ повышается вероятность наличия факторов сердечно-сосудистого риска. ОШ 1-го, 2-х и более 3-х факторов риска ССЗ по сравнению с отсутствием факторов риска составило, соответственно, 1,95, 2,25 и 2,28 у ханьцев с ПГ, и 1,73, 2,83 и 3,69 у монголов с ПГ [41].

В литературе также встречается ряд работ, в которых отмечают важную роль психосоциальных факторов риска ПГ. Так, в ходе исследования связи ПГ и психологического состояния здоровья в Саудовской Аравии участники самостоятельно заполняли вопросник GHQ-12, оценивающий общее психическое благополучие (Эль-Метвалли и др., 2018). Было обнаружено, что пациенты с ПГ

были более психологически расстроены, чем пациенты с оптимальным АД ($\beta=3,60$; $p=0,025$) [35].

Резюмируя, можно сделать вывод, что в совокупности с другими факторами риска, образ жизни человека оказывает существенное влияние на состояние его здоровья. В данном случае показано, что курение, повышенное количество соли в рационе, низкая физическая активность и даже психологическая нагрузка могут привести к нарушению АД и возникновению ПГ.

Инсулинорезистентность, особенно свойственная лицам с абдоминальным ожирением – самостоятельный мощный предиктор ПГ [16]. В работе, выполненной de Almeida A. и соавторами, у участников с гиперинсулинемией и ожирением были выявлены более высокие уровни гликемии и АД ($p<0,027$). Также у таких пациентов наблюдался значительно более высокий уровень САД ($130,7\pm 4,71$ мм.рт.ст.), чем у участников контрольной группы с нормальным весом ($114,8\pm 16,6$ мм.рт.ст., $p<0,002$). А ДАД было выше в подгруппе с ожирением и нормальным уровнем инсулина ($84,1\pm 8,4$ мм.рт.ст) по сравнению с группой контроля ($73,1\pm 12,4$ мм.рт.ст) ($p<0,031$) [36].

Как известно, АД в диапазоне ПГ является одним из критериев диагностики метаболического синдрома, распространенность которого показана в работе Shinkova A. По результатам данного исследования установлено, что с повышением квартилей ТТГ распространенность метаболического синдрома повышалась в основном за счет увеличения дислипидемии [281].

При изучении связи функции щитовидной железы и ПГ Abdi H. продемонстрировал, что при повышении уровня свободного тироксина на 1 нг/дл риск развития ПГ возрастает на 40%, а вот изменения уровня ТТГ, напротив, были незначимы [42].

Воспалительный генез развития ПГ и АГ все чаще становится предметом исследований ученых разных стран.

Эта гипотеза в числе многих других была изучена в исследовании Jiménez M. и соавторов. При обследовании большой когорты здоровых мужчин ($n=10\,456$) в период с 1997 по 2012 гг. установлено, что уровень СРБ выше 3 мг/л на 40%

повышал риск инсульта по сравнению со значением СРБ, равном <1 мг/л (ОР 1,40, 95% ДИ от 1,06 до 1,87; $p=0,01$) [33].

Целью научной работы Shafi Dar M. в Кашмире стала оценка связи АД и уровня СРБ в сыворотке крови во всем диапазоне категорий АД. Выявлено, что лица с ПГ демонстрировали значительно большую вероятность повышения уровня СРБ по сравнению с участниками с АГ I или II стадии [112].

Аналогичная работа, но в большем масштабе, проведена японскими коллегами медиками. Исследование взаимосвязи ПГ с уровнем СРБ и риском ишемического инсульта было проведено с участием 22 676 японцев в возрасте 40–80 лет. По результатам авторами не выявлено разницы в рисках возникновения ишемического инсульта между участниками с оптимальным АД и ПГ (ОР =1,72, 95%ДИ: 0,93-3,18, против лиц с АГ). Однако отношение рисков для частоты ишемического инсульта у людей с ПГ и более высокими уровнями СРБ ($\geq 0,5$ мг/л у мужчин, $\geq 0,4$ мг/л у женщин) было выше по сравнению с людьми с АГ и низкими уровнями СРБ (ОР =2,63, 95% ДИ: 1,11-6,24) [189].

По данным Gupta A. у лиц с оптимальным АД без ожирения определялся нормальный уровень глюкозы сыворотки (92 ± 4 мг/дл), гликированный гемоглобин ($5,4 \pm 0,3\%$), СРБ ($3,7 \pm 3$ мг/л) и фибриноген (472 ± 76 мг/дл). В свою очередь среди участников с преддиабетом со значительно более высоким уровнем глюкозы ($10,6 \pm 3$ мг/дл; $p < 0,0001$) и гликированным гемоглобином ($5,9 \pm 0,5\%$; $p < 0,002$) выявлялись ПГ и более высокие показатели СРБ ($16,9 \pm 9$ мг/л; $p < 0,0001$) и фибриногена (599 ± 95 мг/дл; $p < 0,0002$) [99].

Однако результаты исследований неоднозначны. Согласно работам Pan L., высокий уровень высокочувствительного СРБ распространен среди китайской народности, но не подтвержден как фактор риска ПГ или АГ [275].

В патогенезе состояний, связанных с повышением АД, важную роль играют минералокортикоидные гормоны.

В Пакистане был проведен анализ взаимосвязи альдостерона и кортизола плазмы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний – ожирением, дислипидемией, гипергликемией, уровнем натрия и калия сыворотки. Было

выявлено последовательное увеличение показателей факторов риска ПГ и АГ по отношению к уровню альдостерона и кортизола. Исследование проводилось с участием 276 респондентов от 25 до 60 лет. Уровень кортизола положительно коррелировал с ИМТ (0,628) и ОТ (0,679) в группе участников с ПГ [273].

В связи с подтверждением причинно-следственной связи между ПГ и увеличением сердечно-сосудистого риска было выдвинуто предположение о связи ПГ с гипoadипонектиемией.

В рамках исследования Celoria В. в Бразилии определялась связь уровня адипонектина в плазме и ПГ. Отмечается, что у респондентов с выявленным ПГ концентрация адипонектина была значительно ниже, чем у респондентов с оптимальным АД, а самые низкие значения концентрации были зафиксированы в группе АГ. При этом у лиц с ПГ и АГ была установлена значительно более высокая резистентность к инсулину по сравнению с участниками с оптимальным АД. Снижение уровня адипонектина в плазме на 1 мкг/мл ($p < 0,01$) было связано с повышением САД на 1,612 мм рт.ст. [117].

Испанские ученые не выявили ассоциации между адипонектином и АД с ожирением, что указывает на потенциальную модулирующую роль адипонектина в регуляции АД [69].

В исследовании Fung М. у респондентов с ПГ отмечалась более высокая концентрация IL-6 и лептина ($p = 0,0003$ и $0,0001$, соответственно, с поправкой на пол и возраст) [83].

В России также изучалась связь адипокинов с уровнем АД. По данным авторов, растущий уровень циркулирующего лептина приводит к большей жесткости артерий. РА1-1 – один из адипокинов, связанный с метаболическим синдромом, в большей степени коррелирует с повышением диастолического АД, причем эта ассоциация выявляется как при АГ, так и при ПГ [1].

1.3 Предгипертензия и поражение органов-мишеней

В иностранной литературе описано поражение органов-мишеней (ПОМ) при достижении уровня АД, соответствующего ПГ, величина которого варьирует в широком диапазоне [59]. Также, согласно результатам многочисленных исследований, помимо ПОМ, развитие ПГ и АГ характеризуется повышением активности биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции [46].

В российской популяции данный вопрос, к сожалению, остается малоизученным. Рассмотрим результаты работ зарубежных авторов.

Субклиническое поражение сосудов, повышенная артериальная жесткость и СРПВ являются важными и независимыми предикторами сердечно-сосудистого риска. Fernandez С. акцентировал внимание на целесообразности оценки функциональных изменений гемодинамики и ремоделирования артериального русла при ПГ [91].

Lan Y. многомерным линейным регрессионным анализом продемонстрировал положительную связь уровня АД с кфСРПВ в общей популяции у мужчин ($p < 0,05$) и у женщин ($p < 0,05$) [93].

В мета-анализе, выполненном Cuspidi С., установлено, что зачастую ПГ у пациентов связана с субклиническим поражением сонных артерий [175].

Анализ данных 4871 участника исследования Atherosclerosis Risk in Communities показал, что у респондентов сопоставимого возраста (75 ± 5 лет), страдающих ПГ, отмечается большая толщина сосудистой стенки, чем у участников с оптимальным АД, но ниже, чем у лиц с АГ [184]. В другом аналогичном исследовании выявлено, что при повышении АД до уровня ПГ, увеличивается риск субклинического поражения сосудистой стенки, что в свою очередь может провоцировать риск развития атеросклероза [187].

Согласно результатам исследования Deerika V., артериальная жесткость отмечается значительно выше в группе исследуемых с ПГ и более высоким ИМТ

($p < 0,0001$). Данный показатель оказался независимым фактором, способствующим развитию артериальной жесткости у обследованных с ПГ [70].

Связь между ПГ и заболеваниями периферических сосудов более глубоко была изучена в исследовании группы мексиканских медиков, инициатором которого являлся Rubio-Guerra A. Ученые обследовали 140 человек и установили, что ЛПИ у субъектов с оптимальным АД был выше и составил $1,02 \pm 0,21$, тогда как у пациентов с ПГ этот показатель составлял значительно ниже и оставался на уровне $0,90 \pm 0,14$, ($p = 0,00012$). Показатель ЛПИ менее 0,9 – высоко чувствительный и специфичный критерий диагностики атеросклероза нижних конечностей, был выявлен у более 40% из всех обследованных лиц с ПГ (42,85%) (ОШ [95%ДИ] 3.29 [1.5;7,0], $p = 0.0023$) по сравнению с 18,5% лиц с оптимальным АД [185].

В литературе описаны исследования, свидетельствующие о негативном влиянии ПГ на работу почек: у пациентов с установленным ПГ нередко отмечаются такие отклонения как: альбуминурия, снижение СКФ и повышенные риски развития ХБП.

В частности, это было подтверждено результатами проспективного наблюдения за 3300 участниками, проведенного китайскими учеными. Авторы исследования продемонстрировали, что более высокая распространенность альбуминурии наблюдается в когорте пациентов с ПГ по сравнению с участниками с оптимальным АД (6,8% и 3,6% ($p < 0,001$)). Также было выявлено, что у лиц в группе с ПГ средний уровень **NT-ПНП** составлял 98 (72) пг/мл по сравнению с 43,6 (20) пг/мл, определенными у субъектов в группе с оптимальным АД ($p < 0,001$). Таким образом, альбуминурия (ОШ [95%ДИ] 7,6 [4,9;14,7]) и более высокий уровень **NT-ПНП** (ОШ [95%ДИ] 2,5 [1,8;7,6]) в значительной степени связаны с возникновением ПГ [272].

При проведении исследовательской работы в 2003 г. Knight E.L. с коллегами также установили корреляцию между ПГ и заболеваниями почек. По полученным данным видно, что по сравнению с оптимальным АД, высокое

нормальное АД достоверно связано с вероятностью альбуминурии (ОШ [95%ДИ] 2,13 [1,51;3,01] [136].

Исследования, проведенные в Турции Tenekecioglu E. и соавторами показали, что распространенность альбуминурии росла при увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ (34%, 26%, 10%, соответственно). Авторы показали, что при совместном сочетании отклонений ПГ и альбуминурии, у пациента отмечалось повышение уровня САД по сравнению с участниками с ПГ без альбуминурии. В многофакторном регрессионном анализе САД ($\beta=0,264$; $p=0,002$), ИМТ ($\beta=0,293$; $p=0,001$) и NT-ПНП ($\beta=0,168$; $p=0,045$) было однозначно связано с альбуминурией у пациентов с ПГ [145].

Данные корейских исследователей еще раз подтверждают связь между ПГ и заболеваниями почек. Научное сообщество под руководством Kim M. провели проспективное когортное наблюдение за 9 509 участниками в возрасте 40–69 лет. Полученные данные показали, что общая распространенность ХБП составила 13,2% и в значительной степени коррелировала с увеличением уровня АД. Риск развития ХБП был на 59% выше в группе ПГ по сравнению с группой оптимального АД [39, 133].

Ассоциативная связь ПГ и ХБП выявлена в результате мета-анализа 7 исследований. В работе были изучены результаты обследований монголов, проживающих в Восточной Азии, и индоевропейцев Австрии и Ирана в возрасте от 20 до 89 лет с периодом наблюдения от 2 до 11 лет. Установлено, что при ПГ отмечается повышение риска ХБП на 28% по сравнению с оптимальным АД в общей популяции, на 29% – у женщин, и отсутствие значимой взаимосвязи ПГ с ХБП у мужчин [141].

Анализ данных 1 003 793 участников из 6 проспективных когортных исследований продемонстрировал, что при ПГ происходит значимое увеличение риска развития терминальной стадии ХБП – на 59% и почти в 2 раза выше ($p=0,01$) – при высоком нормальном АД [110, 166].

Исследования китайского ученого Хуе Н. также были направлены на изучение ассоциации ПГ и риска развития ХБП в китайской популяции. В его

крупном проспективном наблюдении приняли участие 20 034 человек с ПГ и 12 351 участник с оптимальным АД. Период наблюдения составлял 47 месяцев. Согласно полученным данным, совокупная частота новых случаев ХБП выше в группе с ПГ, чем в группе с оптимальным АД (2,1% против 1,46%, $p=0,0001$). ПГ увеличивала риски ХБП в 1,68 раза у женщин и в 2,14 у мужчин ($p=0,001$ для женщин и мужчин) [163].

Данные еще одного исследователя из КНР подтверждают значимую связь ПГ с ХБП. В 2006 г. Сао Х. провел проспективное когортное исследование с участием 1703 лиц без ХБП в г. Чанша в южной части Китая. Итоги работы показали, что по сравнению с группой оптимального АД, в группе с ПГ риск развития ХБП составил на 25% выше [249].

Не менее интересная научная работа была проведена с целью изучения распространенности ХБП в группах лиц с высоконормальным АД (I группа) и оптимальным АД (II группа), а также исследования факторов риска АГ и атеросклероза. В работе обследовано 59 мужчин (средний возраст – $43,4 \pm 1,2$ года) I группы и 15 мужчин (средний возраст – $35,5 \pm 2,5$ года) II группы.

Авторы работы показывают, что в I группе возрастает риск развития ХБП, АГ и атеросклероза: выявлены достоверно значимые различия по ИМТ, ОТ, показателям липидного обмена, СКФ, индекса НОМА, альбуминурии и нарушению суточного профиля АД [4].

В работе Во S высокое нормальное артериальное давление установлено независимым предиктором болезней почек ($n=1307$ человек). При этом распространенность нарушений функции почек составила 8,7%, а риски ХБП увеличивались в 3,4 раза (ОШ [95%ДИ] 3,4 [1,2;10,3]) [109].

1.4 Предгипертензия и сердечно-сосудистые заболевания

На сегодняшний день взаимосвязь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний – ИБС и инсульт, и особенностями образа жизни давно

доказана. Установлено, что связанные с образом и условиями жизни факторы, взаимодействуя с генетическими особенностями человека, способны ускорять развитие таких заболеваний [12].

Сюда же можно отнести и повышение уровня АД. Так, например, выявлено, что ПГ самостоятельно или в сочетании с ожирением и СД 2 типа, в связи с субклиническим атеросклерозом и поражением органов-мишеней, существенно увеличивает риск развития ССЗ [270].

В работе Liszka H. по данным исследования National Health and Nutrition Examination Survey I, проведенного в 1971–1975 гг., также была продемонстрирована связь ПГ с повышенным риском ССЗ (ОШ [95% ДИ] 1,32 [1,05;1,65]). Установлено, что у 93% пациентов с ПГ выявлялся по крайней мере один сердечно-сосудистый фактор риска [162].

Основной вклад в структуру заболеваемости сердечно-сосудистой системы вносит ишемическая болезнь сердца.

Мета-анализ Huang Y., проведенный по результатам научных работ с участием 591 664 лиц из 17 проспективных когортных исследований, показал повышение риска ИБС (ОР 1,43, 95% ДИ 1,26-1,63, $p < 0,001$) по сравнению с оптимальным артериальным давлением.

Среди 11 579 мужчин в возрасте 40–59 лет без признаков ССЗ 2 289 человек умерли за 15 лет, 618 – от ИБС. При изучении результатов обследований 15 когорт в 7 странах были выявлены различия в показателях уровня смертности от разных причин. Тем не менее установлено, что, в основном, наибольшие различия в причинах касались коронарной смертности. Из характеристик включения только среднее АД объясняло когортные различия в уровне смертности от всех причин [134].

Мета-анализ, включающий данные 591 664 человек, показал, что риск ИБС, ассоциированный с предгипертензией, выше среди жителей Запада, чем среди представителей азиатских народов (70% против 25%). Согласно авторам анализа, 8,4% ИБС у лиц азиатского происхождения были связаны с ПГ, тогда как у жителей Запада доля составила 24,1%. Эти показатели подтверждают

неоднородность поражения органов-мишеней, вызванного ПГ, среди представителей разных этнических групп и подчеркивает особую важность профилактики ИБС у жителей Запада [289].

По данным Khosravi A., предгипертензивный статус может предсказать возникновение нестабильной стенокардии и ССЗ (ОР=2,94, 95% ДИ: 1,68-5,14, $p<0,001$ и ОР=1,74, 95% ДИ: 1,23-2,47, $p=0,002$, соответственно). Результатами своих исследований ученый показал, что ПГ в сочетании с преддиабетом является фактором риска ИМ (ОР=3,21, 95% ДИ: 1,06-9,76, $p=0,04$) [191].

Для оценки взаимосвязи между уровнем потребления соли и развитием коронарного атеросклероза, АГ и ССЗ у пациентов с ПГ, Zhao X. с группой единомышленников провели исследование 243 пациентов со степенью стеноза коронарных артерий от 30% до 70%. Из них 120 участников с нормальным уровнем потребления соли (менее 6 г/сут.) и 123 участника – с высоким (≥ 6 г/сут.). В течение периода наблюдения, равном 4,53 года, у 50,6% пациентов развилась АГ, у 29,2% участников произошли сердечно-сосудистые события, включая фатальные и нефатальные ИМ.

Отдельную когорту обследованных представили 49,3% пациентов с ПГ и диагнозом ИБС, которые придерживались диеты с высоким содержанием соли (≥ 6 г/сут.). Скорректированные коэффициенты риска для таких пациентов составили 1,57 (95% [ДИ] 1,17–3,31; $p=0,018$) для АГ и 1,97 (95% ДИ 1,08–2,27; $p=0,011$) для ССЗ.

Среди респондентов с ПГ, которые на момент проведения обследования курили, а также упоминали семейный анамнез АГ, диета с высоким содержанием соли была связана с высоким риском ССЗ атеросклеротического генеза [74].

Результатами целого ряда научных работ было доказано, что ПГ повышает риск возникновения сосудистых катастроф – инсультов, инфарктов миокарда и сердечной недостаточности. Это дополнительно подчеркивает важность пропаганды регулярного контроля АД у людей разного возраста, особенно при наличии у них сопутствующих негативных факторов сердечно-сосудистого риска (курение, ожирение, низкая физическая активность и др.) [105, 49].

Большая доля исследований взаимной связи ПГ и сопутствующих факторов риска проведена японскими учеными.

Так, в 2009 г. в Японии проведено исследование последствий ПГ у респондентов в масштабе общей смертности от ССЗ. Группа ученых с участием Japanese National Health Insurance и А. Hozawa обследовали 12 928 человек. Авторы отмечают, что среди японцев ПГ оказывало большое влияние на сердечно-сосудистую смерть не только у пожилых людей (65–79 лет), но и у лиц среднего возраста (40–64 лет). За 12 лет наблюдений 321 участник умер от ССЗ, а риск ССЗ при ПГ составил на 31% выше у лиц среднего возраста. ПГ и АГ стали причиной 47% и 26% смертей от ССЗ среди участников среднего и пожилого возраста, соответственно [43].

В японском долгосрочном исследовании Fukuhara M. и соавторов 2634 участника наблюдались в течение 19 лет. В процессе наблюдений у 449 участников развились ССЗ (305 инсультов и 187 ИБС), риск которых постепенно увеличивался с повышением уровня АД с поправкой на пол и возраст ($p < 0,001$). Риски ССЗ у группы с нормальным АД на 58%, а у группы с высоким нормальным АД на 70% были выше, чем у группы лиц с оптимальным АД. Примерно треть избыточных сердечно-сосудистых событий, связанных с повышенными уровнями АД, происходила среди лиц с ПГ [119].

Ученые из Токио в своей работе доказали взаимосвязь между АГ I степени (по рекомендациям Американской кардиологической ассоциации 2017 г. – САД 130-139 мм.рт.ст. или ДАД 80-89 мм.рт.ст.) и поражением мелких сосудов головного мозга. В скорректированном линейном и логистическом регрессионном анализе АГ I стадии была независимо связана с гиперинтенсивным объемом белого вещества ($\beta = 0,158$; 95% ДИ, 0,046-0,269; $p = 0,006$), наличием лакуны (скорректированное отношение шансов, 1,66; 95% ДИ, 1,00-2,73; $p = 0,048$) и глубокими церебральными микрокровоизлияниями (скорректированное отношение шансов, 2,50, 95% ДИ, 1,08–5,79, $p = 0,033$) [80].

Особый интерес представляет исследование, проведенное в Японии, по изучению взаимной связи между ПГ, АГ и атеросклерозом при СД 2 типа. В

обследовании принимало участие 179 респондентов с СД 2 типа. Установлено, что ПГ была в значительной мере связана с повышенным риском развития атеросклероза (ОШ [95%ДИ] 3.45 [1,11; 10,76], $p=0,033$) [132].

Также активно изучается связь ПГ и различных нарушений функций головного мозга. В ряде работ установлено, что снижение когнитивных функций наиболее значительно у пациентов, перенесших инсульт, однако может проявляться и у лиц без инсульта в анамнезе.

Исследование в рамках проекта Women's Healthy Ageing Project с участием 247 женщин показало, что ПГ у участниц в возрасте 50 лет является значимым предиктором снижения скорости обработки информации и вербальной эпизодической памяти спустя 10 лет [182].

На основе данных, собранных в ходе Национального обследования здоровья и питания (NHANES) проводилось изучение влияния ПГ на риск смертности от всех причин и ССЗ, в зависимости от статуса нарушений углеводного обмена. По сравнению с группой лиц без СД и ПГ, скорректированные коэффициенты риска и 95% ДИ для смертности от всех причин среди участников с ПГ и диагнозом СД составили 1,67 ([95%ДИ] [1,38;2,03]) ($p<0,001$), для сердечно-сосудистой смертности – 2,87 [95%ДИ] [1,65; 4,99] ($p<0,001$), соответственно. Для респондентов с ПГ и преддиабетом – 1,19 [95%ДИ] [0,98; 1,46] [122, 172].

При проведении аналогичного исследования в масштабе разных стран по изучению взаимосвязи ПГ и смертности от ССЗ, были получены результаты, доказывающие что ПГ достоверно повышает риск смертности от ССЗ, причем этот риск выше при развитии инсульта, чем при ИБС [291].

Guo X. и соавторы также выявили достоверное повышение риска смертности от ССЗ у пациентов с ПГ на 32% [186].

В ходе масштабного мета-анализа, проведенного по результатам 47 когортных исследований, была выявлена связь ПГ с частотой случаев ССЗ, ИБС, ИМ и инсультов. В изученной популяции риски развития данных заболеваний при ПГ повышались: для ССЗ на 12,09%, ИБС – на 13,26%, ИМ – на 24,60% и на 19,15% для инсультов [101, 274].

Данные мета-анализа Egan В., показали, что относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний становится выше у пациентов с высоко нормальным АД по сравнению с лицами с нормальным АД. В свою очередь отмечается, что высокое нормальное АД повышает риск сердечно-сосудистой смертности. Среди лиц с ПГ 10-летний абсолютный риск ССЗ составляет ~10% и ~40% у лиц среднего и пожилого возраста, соответственно [79].

Также в Китае в исследовании с участием 30 027 лиц с ПГ и 15 614 с оптимальным АД за средний период наблюдения 47,58±3,19 месяца произошло 461 сердечно-сосудистое событие. Совокупные показатели заболеваемости общими сердечно-сосудистыми событиями, инсультами, ИМ и смертями от ССЗ в группе с ПГ составили 1,19%, 0,57%, 0,20%, 0,23%, и 0,23% для каждого заболевания, соответственно. После поправки на традиционные факторы риска ССЗ, относительные риски для общего числа сердечно-сосудистых событий были выше на 32% и инсультов по ишемическому типу – на 55% выше в популяции с ПГ, чем в популяции с оптимальным АД [54].

Guo X. по данным 29 исследований с 1 010 858 участников аналогично продемонстрировал, что ПГ достоверно связана с большим риском развития ССЗ или смерти от одного из них [34].

Мета-анализ, проведенный Huang Y. с соавторами для выявления связи ПГ со смертностью от всех причин и ССЗ, включил данные 1 129 098 участников 20 исследований. ПГ значительно повышала риск ССЗ, ИБС и смертности от инсульта (ОР 1,28, 95% ДИ 1,16-1,40; ОР 1,12, 95% ДИ 1,02-1,23 и ОР 1,41, 95% ДИ 1,28-1,56, соответственно). При этом выявлена значительная разница между смертностью от ИБС и от инсульта ($p<0,001$). Смертность от ССЗ была на 28% выше при высоком нормальном АД [37].

По итогам исследований S. Lewington, показано, что при прогнозировании сердечно-сосудистой смертности, однократное измерение АД и пульсовое АД менее информативны, чем средние значения САД и ДАД [27].

Несмотря на все аргументы, приведенные выше, отношение к проблеме ПГ неоднозначное, и некоторые авторы до сих пор считают ее псевдобольной [193].

1.5 Предгипертензия при проспективном наблюдении. Переход предгипертензии в артериальную гипертензию

Подтверждения перехода ПГ в АГ описаны в иностранных публикациях, в разных странах – как в городах, так и в малых населенных пунктах [15].

Зависимость скорости такого перехода от пола продемонстрирована в ряде исследований. Так, в Китае среди 12 060 сельских жительниц старше 35 лет в течение 28 месяцев наблюдения у 23,4% развилась АГ. Скорректированный по возрасту уровень заболеваемости был выше у группы участниц с ПГ, чем у группы с оптимальным АД (11,2/100 человеко-лет против 7,9/100 человеко-лет, $p < 0,05$) [255].

В проспективном исследовании Aghababaei I. с участием 3252 иранских женщин было сопоставимое распределение по уровню АД, исходно: 33% с оптимальным АД, 36% – с ПГ и 31% женщин с АГ. За период наблюдения, длительностью 6,7 лет, диагностировано 198 новых ССЗ, при этом 110 человек умерло. Установлено, что ПГ увеличивала риск развития ИБС на 85% с поправкой на возраст ($p < 0,001$) [130].

При изучении влияния небалгоприятных изменений АД на развитие сердечно-сосудистых событий в краткосрочной перспективе (в течение 2 лет после первичного обследования) и в долгосрочной перспективе (с 2008 по 2017 гг.) у участников исследования контролировали изменение уровня АД: прогрессирование ПГ до АГ и, напротив, регрессию АГ в ПГ. Так в группе трансформации ПГ в АГ риск инсульта повышался на 18%, в группе трансформации АГ в ПГ данный риск, напротив, снижался.

Для пациентов с переходом от ПГ к АГ отмечалось увеличение долгосрочного риска инсульта (отношение рисков [HR] = 1,18 [1,00-1,39]). Для АГ до ПГ краткосрочный риск MACE (0,65 [0,47-0,90]), краткосрочный риск

инсульта (0,45 [0,26-0,76]) и долгосрочный риск инсульта (0,83 [0,70-0,99]) снизились [50].

По данным Li W., у лиц со стабильной ПГ в период с 2006 по 2010 г. был зафиксирован более высокий риск инсульта по сравнению с группой лиц с оптимальным АД (скорректированный коэффициент риска составил 3,11 для инсульта по гемморагическому и 1,99 для инсульта по ишемическому типу; $p < 0,001$) [51].

Несколькими годами позже Derakhshan A. было продемонстрировано, что в течение периода наблюдения более 10 лет у 12 808 жителей Ирана старше 20 лет общий уровень заболеваемости ПГ составил 29,8 на 1000 человеко-лет. В исследовании выявлено, что ПГ была сопряжена с увеличением вероятности возникновения АГ (ОШ [95%ДИ] 3,28 [2,91; 3,69]) [75].

Hardy S. при изучении зависимости прогрессирования ПГ от расовых, этнических и гендерно-специфических факторов провел не менее масштабное по численности исследование, куда включил 17 747 участников (афроамериканцев, светлокожих американцев и мексиканцев в возрасте от 8 до 80 лет). У респондентов старше 40 лет ежегодная вероятность перехода между категориями АД стабилизировалась или снизилась у мужчин (3,2%-4,6%), у женщин, напротив, существенно возросла (2,6%-13,0%). Наибольшая вероятность перехода от оптимального АД к ПГ выявлена у американок мексиканского происхождения после 60 лет. Для европейских женщин и мексиканок риски увеличились в течение всей жизни [104].

Фрамингемское исследование сердца, длящееся почти 65 лет, на настоящее время является одним из самых продолжительных эпидемиологических исследований в истории медицины. По его данным проведена оценка долгосрочных рисков и выявлено, что лица с ПГ, у которых не произошло прогрессирование до АГ, демонстрировали сравнительно более низкий риск ССЗ по сравнению с теми, у кого произошло развитие АГ [239].

По результатам Фрамингемского исследования разработана математическая шкала для прогнозирования развития АГ [85].

В исследовании в Kailuan medical group с участием 25 392 респондентов более чем у половины из них – 13 228 человек (52,1%) наблюдалась ПГ, а во время проведения исследования развилась АГ [121].

В Соединенных Штатах Америки также не менее активно изучался вопрос трансформации ПГ в АГ. Donahue R. в ходе исследования здоровья Западного Нью-Йорка Western New York Health Study течение 6 лет наблюдал 569 респондентов (52±3 года) без ПГ, АГ, ССЗ и СД. В итоге, по завершению исследования кумулятивная шестилетняя заболеваемость ПГ была отмечена более чем у трети респондентов и составила 33,5% (189/564) [252].

В работе, проведенной Selassie A. в США с участием 18 865 человек (5733 афроамериканцев и 13 132 европеоидов) в возрасте от 17 до 84 лет, преобразование ПГ в АГ у афроамериканцев происходило быстрее: скорректированное ковариантное среднее время конверсии, в течение которого у 50% пациентов развилась АГ, составило на 365 дней меньше для афроамериканцев, чем для европеоидов (626 против 991 дня; $p < 0,001$). Среди сопутствующих переменных самыми сильными предикторами АГ являлись: исходное САД 130–139 мм рт. ст. (отношение рисков: 1,78 [95% ДИ: 1,70–1,87]) и 120–129 мм рт.; возраст старше 75 лет (отношение рисков: 1,40 [95% ДИ: 1,29–1,51]) и от 56 до 75 лет (отношение рисков: 1,29 [95% ДИ: 1,23–1,35]). Дополнительными предикторами выступали: возраст от 36 до 55 лет, ДАД от 81 до 90 мм рт.ст., избыточный вес и ожирение, а также сахарный диабет ($p < 0,001$) [242]. Быстрое прогрессирование ПГ в АГ у афроамериканцев подтверждено и по данным Kountz D.S [137].

В странах ближнего востока публикуются схожие результаты. Среди 209 участников с ПГ, находящихся под наблюдением в течение 2 лет в Каппадокии (Турция), АГ была установлена у 25,6%. Вариабельность артериального давления авторы исследования связывают с более высоким риском трансформации ПГ в АГ [77].

Отдельного внимания заслуживают наблюдения китайских ученых. По данным проспективного исследования Zheng L. при обследовании 15 061

китайцев в течение 28 месяцев у 32,6% респондентов стабильно отмечалось прогрессирующее ПГ до АГ [157].

При изучении тенденций развития АГ в провинции Гуандун, расположенной в южной части КНР, в период с 2012 по 2019 гг. было опрошено 10 970 и 27 483 участника в начале и в конце обследования, соответственно, в возрастном диапазоне 36–74 лет. За период наблюдения распространенность ПГ оставалась стабильной (14,5% против 14,3%), а распространенность АГ составила 64,5% в 2012 году и 63,2% в 2019 году [285].

Корейские ученые также активно проводили масштабные по выборке и длительности исследования характера заболеваемости АГ.

В рамках корейского исследования NHIS-HEALS, реализованного в период с 2009 по 2015 гг., среди 3 396 187 участников совокупный уровень заболеваемости АГ составил 10,6% в течение 7 лет (11,6% у мужчин и 8,3% у женщин), при этом ПГ повышал риск ее развития на 96,4% [124].

Другой корейский ученый Kim S. с соавторами при оценке скорости прогрессирования впервые возникшей ПГ до АГ наблюдал 49 228 корейцев в возрасте от 35 до 55 лет каждые 2 года в течение 8-летнего периода. К концу исследования распространенность ПГ составила 27,6% и 26,4%, и увеличилась до 64,1% и 55,8%, у мужчин и женщин, соответственно. Коэффициенты риска для мужчин с ПГ по сравнению с оптимальным уровнем АД во всех возрастных группах были в 3-4 раза выше через 2 года после начала исследования и в 2-3 раза выше через 8 лет наблюдения. Для женщин они составили примерно в 6 раз выше через 2 года и примерно в 4 раза выше через 8 лет наблюдения [243].

Среди 75 335 участников исследования Hong K. частота прогрессирования АГ составила 66,39%, среди которых у 21,8% наблюдалась ПГ [111].

Vozorgmanesh M. проанализировал данные 3449 респондентов с исходной ПГ (средний возраст 41 год). Согласно данным автора, в течении 7-летнего наблюдения у 1412 обследованных развилась АГ [265].

1.6 Генетика предгипертензии

Генетика ПГ в настоящее время не изучена. Генетическая архитектура АГ и, вероятно, ПГ, как предшествующего состояния, очень сложна и объясняется Пейджевской «мозаичной теорией». Согласно этой теории АГ – это множество заболеваний с различным происхождением и мозаикой причин повышения АД и его осложнений [128]. Только часть больных АГ имеет моногенные формы гипертензии, обусловленные редкими мутациями в специфичных генах, приводящих к раннему возникновению и тяжелому течению заболевания [153]. Для остального большинства пациентов с АГ генетические факторы (однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП)) вносят вклад в уровень АД до 50%, а с возрастом влияние приобретенных факторов нарастает и реализуются взаимодействия между генетикой и факторами окружающей среды, прежде всего образом жизни пациента. Эти ОНП имеют низкую или среднюю пенетрантность и не подвержены сильному естественному отбору, приводящему к более низкой распространенности [10].

Значимой вехой в развитии генетики XXI века стало появление методологии исследований геномных ассоциаций (GWAS). GWAS – это крупномасштабное ассоциативное картирование, обеспечивающее проверку гипотезы о влиянии совокупности каких-либо аллелей на наследуемую вариабельность признака, фенотипа. На сегодняшний день опубликовано более 20 крупных исследований GWAS АГ [95, 96, 97, 127]. Благодаря GWAS были реплицированы более 300 ОНП, ассоциированные с САД и ДАД [127].

Индивидуальная восприимчивость к полигенным признакам лучше всего отражается с помощью оценки шкал полигенных рисков (PRS), которые суммируют влияние генетически независимых вариантов на ассоциированные локусы [155]. Исследование показало, что у лиц, попадающих в 2,5% наибольшего популяционного распределения PRS по АГ, риск АГ увеличивается в 2,3 раза [154]. PRS развития ПГ в российской популяции ранее не определялись.

Обобщая результаты исследований по эпидемиологии ПГ в разных странах, необходимо отметить, что общая распространенность ПГ в мире достаточно хорошо изучена и в среднем лежит в диапазоне от 30% до 45%. В ряде исследований можно встретить данные, указывающие на очень низкий процент распространенности ПГ (например, 7,7% в одном из регионов Ирана и 15,5% в Турции) или, напротив, на очень высокий процент (максимально количество человек, страдающих от ПГ в Нигерии составило 58,7%), но это скорее исключения.

Результатами исследований ПГ у разных групп респондентов показано, что при изучении данной проблемы необходимо делать поправку на пол (распространенность у мужчин в среднем выше, чем у женщин) и возраст (с увеличением возраста как распространенность ПГ, так и риск перехода от ПГ к АГ может повышаться).

Также важной особенностью является ассоциация ПГ с нарушениями метаболического статуса у населения. К таковым относятся ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена.

Доказано, что ПГ в значительной степени увеличивает риск возникновения субклинического поражения сосудов, ССЗ и болезней почек.

Однако, несмотря на достаточно высокую распространенность ПГ и негативное влияние на здоровье населения, по данным зарубежных публикаций, в РФ тема ПГ мало изучена и требует дополнительного исследования с углубленным фенотипированием респондентов и их проспективным наблюдением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Организация исследования

Диссертационная работа является частью масштабной российской исследовательской работы – ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации»). Научная работа проводилась при одобрении и поддержке федеральных и региональных этических комитетов (заседание ЛЭК ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» от 08.10.2012г., выписка из протокола №193). Подписание письменного информированного согласия являлось обязательным критерием включения в исследование. Критерием исключения был отказ от участия.

Научно-исследовательская работа включала два крупных, взаимосвязанных этапа:

I этап. Поперечное исследование в 2012-2013 гг.

II этап. Проспективное наблюдение с 2012 г по 2019 г.

2.2 Этап I. Поперечное исследование выборки

2.2.1 Поперечное обследование выборки 12 регионов Российской Федерации

В период с 2012 по 2013 гг. проведен широкий ряд исследований, на основании которых сформированы статистические данные обследований населения 12 субъектов РФ, классифицированные по половым и возрастным признакам. В программе принимали участие 20 652 человека от 25 до 64 лет, жители городов Волгоград, Вологда, Воронеж, Владивосток, Иваново, Кемерово, Красноярск, Оренбург, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург, и Северной Осетии (рисунок 1).



Рисунок 1 – Регионы, принявшие участие в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации»

Формирование выборки. Комплектование случайной выборки проведено по данным лечебно-профилактических учреждений с применением метода Киша [135].

Первым этапом собирался список всех ЛПУ региона без ведомственного подчинения. Рандомно из данного списка выбирались 10 ЛПУ с охватом по 30 000-80 000 человек взрослого населения. В каждом ЛПУ случайным образом отбирали 4 врачебных участка (зоны обследования) с численностью прикрепленного населения 1500-2500 человек.

В каждой из таких зон выделяли 50 хозяйственных субъектов, из которых приглашали на осмотр и обследование одного респондента в указанном диапазоне возраста – от 25 до 64 лет.

При одинаковом возрасте обследуемых, проживающих на одном участке, приоритет отдавался людям с более ранней датой рождения. Рандомность выбора осуществлялась с использованием цифровых технологий – применением метода генерации случайных событий [20].

Анкетирование. Каждому участнику исследования была предложена для заполнения базовая анкета, сформированная по стандартам международной медицинской практики. В ходе анкетирования респондентам, по согласию, предлагалось заполнить карточку личных данных, включающих информацию о поле (муж./жен.), возрасте (количество полных лет), семейном положении (женат/холост), наличии/отсутствии и виде образования, виде занятости. Для установления рациона питания участников обследования выяснялась информация об их пищевых предпочтениях: используемое количество сахара и соли, жиров (в частности, животного происхождения), овощных и фруктовых культур [6].

Отсутствие высшего или средне-специального образования, наличие в рационе большого количества соленых или консервированных продуктов, низкое потребление (менее 1 раза в 5-7 дней) плодовоовощных культур и ягод были определены как факторы, негативно влияющие на общее состояние респондента.

При обследовании принималась во внимание физическая активность человека, которая устанавливалась методом анкетирования с использованием сокращенного варианта анкет CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention) [256]. Респонденты с низкой физической активностью, у которых по результатам анкетирования отмечался, в основном, сидячий образ жизни или статическая работа – подпадали под критерии гиподинамии.

С целью выявления одного из возможных факторов риска – курение, респондентам предлагалось ответить на ряд типовых вопросов, подобранных по примеру исследовательских программ «Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения» (Russian Longitudinal Monitoring Survey – RLMS) [147] и «Стресс, старение и здоровье в России» (The survey on Stress, Aging and Health in Russia – SAHR). Заядлые курильщики или уже не курящие, но в промежутке чуть менее года до проведения опроса – были отнесены к категории «курящие».

Обязательным пунктом анкетирования являлись вопросы по факту наличия сопутствующих или хронических заболеваний. На основании вопросника Роуза [57] осуществлялась запись о наличии стенокардии и перенесенного инфаркта

миокарда. Для лучшего понимания и составления эмоционального профиля респондента была применена шкала тревоги и депрессии HADS [292]. По результатам оценки участники были подразделены на тех, кто подвержен субклинической тревожности и депрессии (общая сумма баллов ≥ 8), и с уровнем клинической тревожности и депрессии (при уровне ≥ 11 баллов).

Инструментальные и лабораторные исследования 1-го этапа заключались в определении АД, измерении ЧСС, фиксировании параметров тела пациента, таких как рост, ИМТ, объем талии и бедер. Обязательно регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях и ряд необходимых лабораторных исследований.

Измерение АД и ЧСС выполнялось для каждого респондента автоматическим тонометром OMRON M3 Expert (производства Япония) на лучевой артерии правой руки, в сидячем положении. Окончательное значение исследуемых параметров рассчитывалось по среднему значению результатов двух измерений, выполненных с интервалом 2-3 минуты.

В зависимости от уровня АД и наличия гипотензивной терапии были определены группы для обследования с учетом разных диапазонов: оптимального АД (АД $< 120/80$ мм рт.ст.), нормального АД ($120/80 \leq \text{АД} < 130/85$ мм рт.ст.), высокого нормального АД ($130/85 \leq \text{АД} < 140/90$ мм рт.ст.), ПГ ($120/80 \leq \text{АД} < 140/90$ мм рт.ст.) и АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или антигипертензивная терапия) [2, 18]. При этом ПГ объединила группы нормального и высокого нормального АД [61].

Антропометрические исследования подразумевали определение массы тела, роста, объема талии и бедер, а также расчет ИМТ пациента.

Измерение массы тела осуществлялось посредством однократного взвешивания на электронных весах напольного типа (ВЭМ-150-Масса-К (2012), точность взвешивания 0,1 кг. Весы устанавливались на твердой ровной поверхности, участники обследования взвешивались без одежды, результаты фиксировались на электронном экране.

Измерение роста проводилось однократно с использованием медицинского ростомера марки Диакомс, точностью 0,5 см. При проведении измерений обследуемый находился без обуви и верхней одежды.

Определение ИМТ осуществлялось расчетным методом по формуле Кетле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$.

Окружность (объем) талии определялась посредством измерительной сантиметровой ленты, с обязательной проверкой ее целостности, а также наличия и четкости нанесенных делений. Во время измерения все респонденты находились в положении стоя, спина ровная, руки свисали свободно вдоль туловища. Расположение линии талии для измерений определялось ориентировочно на равном удалении от нижней части грудной клетки и гребня подвздошной кости.

Окружность (объем) бедер определялась также посредством измерительной сантиметровой ленты по наиболее выступающим частям тазовых костей. Точность измерения составляла 0,5 см.

ЭКГ регистрировалась стандартным методом в состоянии покоя с использованием 12 датчиков: 3 стандартных от конечностей (I, II, III); 3 усиленных от конечностей (aVR, aVL, aVF); шесть грудных однополюсных (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Запись данных проводилась с помощью компьютерной системы с программным комплексом PADS Y («Medset Medizintechnik GmbH», Германия) с шагом в 10 секунд при скорости – 25 мм/с.

Лабораторные анализы. Забор крови выполнялся из кубитальной вены в интервале времени 08:00-11:00 после 12-часового голодания. Для выделения сыворотки/плазмы кровь центрифугировали при 900 g в течении 20 мин при $t=+4^{\circ}\text{C}$.

Исследование липидного профиля, определение гликемии и уровня креатина в биохимическом анализе крови проводилось с использованием анализатора Abbot Architect (США).

Дислипидемия подтверждалась в случае, если присутствовал как минимум один из нижеперечисленных признаков [9]:

1. Гиполипидемическая терапия;
2. общий холестерин $>4,9$ ммоль/л;
3. ЛПНП $>3,0$ ммоль/л;
4. Триглицериды $>1,7$ ммоль/л;
5. ЛПВП $< 1,0$ для мужчин и $1,2$ ммоль/л для женщин.

Критериями СД 2 типа являлись наличие СД 2 типа по результату опроса респондента или по показателям анализа крови (глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л).

СКФ рассчитывалась по формуле СКД EPI [25].

2.2.2 Дополнительное обследование сосудов жителям 4 регионов

Для проведения дополнительного обследования были выбраны респонденты, проживающие в четырех субъектах РФ – Санкт-Петербург, Томск, Тюмень, Республика Северная Осетия. У всех участников в количестве $n=7042$ человек проведено исследование состояния сосудов, оценка сердечно-лодыжечного сосудистого и лодыжечно-плечевого индексов.

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ, САVI – Cardio-Ankle Vascular Index) проведена при помощи системы VaSera VS 1500 (FukudaDenshi, Япония). За 30 минут до исследования респонденты находились в состоянии покоя (без каких-либо физических нагрузок). Анализ проводился в тихом помещении, без громких посторонних звуков извне, лежа на медицинской кушетке в расслабленном состоянии. Рукавом тонометра фиксировалось плечо пациента, а также дистальная треть голени чуть выше (на 2–3 см) сгиба сустава. Исследование проводилось поочередно справа и слева.

Электроды для ЭКГ фиксировались на правую и левую руку в области запястья. Для регистрации сердечных тонов справа от грудины на уровне II межреберья прикреплялся микрофон. После включения аппарата

контролировалось качество записи и формы волн (пульсовых волн, запись электрокардиограммы, фонокардиограммы).

Величина СЛСИ определялась между клапаном сердца и лодыжечной артерией поочередно: сначала на правом плечевом суставе и голени правой ноги и также, с другой стороны, с использованием фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм. По полученным результатам рассчитывался средний показатель СЛСИ из двух величин:

$$\text{СЛСИ}_{\text{ср.}} = (\text{СЛСИ}_{\text{пр.}} + \text{СЛСИ}_{\text{лев.}}) / 2$$

Итоговое значение СЛСИ > 9,0 принималось как показатель вероятного развития атеросклероза [267].

Оценка лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) проводилась в условиях, аналогичных исследованию СЛСИ, на аппарате VaSera VS 1500.

Значение ЛПИ определялось, как математическое отношение САД в лодыжечной области к САД на плечевой артерии.

Пациент не занимался физическими нагрузками, за 30-35 минут до начала проведения исследования находился в состоянии покоя, измерение выполнялось в положении лежа на спине без обуви и верхней одежды. Рукав тонометра фиксировался на плече и дистальной трети голени. Измерение проводилось по шести проекциям: правые и левые плечевые артерии, задние большеберцовые артерии и артерии стопы.

Важным моментом при определении ЛПИ являлся правильный подбор манжеты, диаметр которой определялся индивидуально в каждом случае, в зависимости от величины обхвата конечности. Ориентиром для выбора служила отметка зоны «RANGE»: при верном выборе диаметра манжеты и ее правильном наложении, метка в виде треугольника располагалась внутри данной зоны.

Определение САД проводилось по принципу сверху вниз: от верхних к нижним конечностям. Значение ЛПИ > 0,9 принималось как норма, при показателе ЛПИ $\leq 0,9$ с одной или с обеих сторон пациента – производилась запись о снижении ЛПИ [150].

Определение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Шкала SCORE использовалась для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых заболеваний [84]. При этом принимался во внимание возраст участника, наличие вредных привычек (в первую очередь, курение), показатели САД и общего холестерина. Итоговая оценка производилась следующим образом:

Шкала SCORE	Группа риска СЗЗ
<1%	– низкий риск
1-4%	– умеренный риск
5-9%	– высокий риск
≥10%	– очень высокий риск фатальных ССЗ

2.2.3 Расширенное лабораторно-инструментальное обследование жителей г. Санкт-Петербурга

Дополнительно в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга (n=1600) были оценены следующие анализы крови.

1. Инсулин, N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-ПНП) и тиреотропный гормон (ТТГ) на анализаторе Cobas e411 (Швейцария), реактивы «Roche Diagnostics» (Германия).
2. Индекс инсулинорезистентности с помощью НОМА-модели (Homeostatic Model Assessment, оценка гомеостатической модели).
3. Индекс триглицериды/глюкоза (триглицериды (ТГ) [мг/дл] × глюкоза [мг/дл]/2), ТГ/глюкоза-ИМТ (ТГ/глюкоза × ИМТ) и ТГ/глюкоза-ОТ/рост (ТГ/глюкоза × ОТ/рост).
4. С-реактивный белок (СРБ), кортизол и альбуминурия на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария), реактивы «Roche Diagnostics» (Германия).

5. Лептин, адипонектин иммуноферментным анализом с использованием реактивов фирмы DRG (Германия).

Рассчитан 75 перцентиль НОМА IR в популяционной выборке респондентов без СД для определения порогового уровня НОМА IR, который составил более 2,9 [30].

Жителям г. Санкт-Петербурга также зарегистрирована кфСРПВ на аппарате Shygmocor (Австралия).

Определение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ). При определении показателя кфСРПВ использовался метод аппланационной тонометрии, аппарат «SphygmoCor» (AtCor, Австралия). Работа данного оборудования основана на расчете анализируемых показателей при помощи автоматизированного программного обеспечения. Такой подход дает возможность увидеть форму центральной пульсовой волны в аорте, выделить антеградную и ретроградную пульсовые волны с одновременным измерением их амплитуд (величину АД) и времени появления в любой точке.

Исследование выполняли в положении лежа, в спокойной комфортной обстановке и одежде, не стесняющей движений. При этом производилась одновременная регистрация характеристик пульсовой волны каротидной и бедренной артерии и наблюдение ЭКГ. Исследование кфСРПВ проводилось непрямой метод: учитывалось время прохождения волны между точками регистрации, которое определялось при помощи зубца R на ЭКГ. Метод исследования включал в себя наблюдение в течение 10 сердечных циклов с расчетом времени задержки. Такая схема была применена с целью учета влияния цикла дыхания на кфСРПВ. Для расчета показателя кфСРПВ расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычиталось из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией. Числовое значение кфСРПВ < 10 м/с принималось за норму (согласно рекомендациям Консенсуса экспертов по сосудистой жесткости) [86].

Генотипирование когорты жителей г. Санкт-Петербурга. Когорта была генотипирована с помощью FinnGen Affymetrix Axiom custom array. Для каждого

участника вычислен полигенный риск АГ по данным полногеномного исследования биобанка Финляндии (finngen_R7_I9_HYPERTENSION) с использованием ранее опубликованных протоколов (см. Приложение А) [62].

2.3 Этап II. Проспективное наблюдение с 2012 по 2019 гг.

2.3.1 Проспективное наблюдение за когортой 10 регионов

Выполнено проспективное наблюдение с 2012 г. по 2019 г. за выборкой жителей 10 регионов (n=13 216): Вологда, Воронеж, Владивосток, Иваново, Кемеров, Красноярск, Оренбург, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург.

Проспективное наблюдение включало каждые 2 года определение жизненного статуса, выявление нефатальных ССЗ по данным ЛПУ или личного телефонного контакта. Регистрировались следующие нефатальные ССЗ: ИМ, ИБС, стабильная стенокардия, инсульт (ишемического или геморрагического генеза), госпитализации в связи с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, операции по реваскуляризации коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей. Причины смерти устанавливались по данным Фондов обязательного медицинского страхования, расположенных в исследуемых регионах РФ, управления Росстата, ЛПУ, телефонного контакта с семьей и кодировались по Международной классификации болезней (МКБ) 10.

2.3.2 Повторное обследование жителей г. Санкт-Петербурга в 2018-2019 гг.

Случайная выборка из обследованных в 2012-2013 гг. жителей Санкт-Петербурга (n=135) была приглашена в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2018-2019 гг., где были повторно выполнены: анкетирование, антропометрия,

измерение АД, определение биохимических показателей, кфСРПВ, регистрация ЭКГ, согласно методикам первого визита. Длительность наблюдения составила в среднем 7 лет [6,3;6,8].

2.4 Статистический анализ данных

Математико-статистическая обработка данных, примененная в диссертационной работе, проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 с использованием: описательной статистики, основанные на использовании среднее арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении, и медиана, 25 и 75 перцентили при распределении отличном от нормального. Определение различий при анализе зависимых выборок проводилось с использованием двухвыборочного – непараметрического критерия Вилкоксона, анализ различий независимых переменных осуществлялся по критерию Манна-Уитни. Корреляционная зависимость двух количественных признаков выявлялась по методу Спирмена. Для проведения сравнительного анализа различных групп пациентов применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием апостериорного критерия Стьюдента-Ньюмена-Келса. Сопоставление номинальных переменных проводилось методом определения хи-квадрата (точный критерий Фишера). Различия принимались значимыми при $p < 0,05$. Оценка отношения шансов (ОШ) проводилась методом применения однофакторных и многофакторных моделей бинарной логистической регрессии, с выполнением расчета 95%-доверительных интервалов (ДИ). Оценка анализа выживаемости выполнена по модели Каплана-Мейера. Методом регрессии Кокса была оценена вероятность развития фатальных и нефатальных ССЗ. Импутация выполнена на основе Beagle 4.0. В качестве референсной панели использовалась панель 1000 Геномов. Контроль качества полученных фенотипов выполнялся на основании их частот и распределения Харди-Вайнберга, заключительный набор данных включал 6 371 160 ОНП.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Этап I. Поперечное исследование выборки 12 регионов Российской Федерации

3.1.1 Характеристика обследованной выборки

Всего было обследовано 20 652 жителя 12 регионов РФ (г.Красноярск - 1539 человек, Приморский край - 2129, г.Волгоград - 1606, г.Вологда - 1649, г.Воронеж - 1595, г.Иваново - 1882, г.Кемерово - 1614, г.Санкт-Петербург - 1600, г.Оренбург - 1596, г.Томск - 1600, г.Тюмень - 1656, Северная Осетия - 2186), в анализ включены данные 20607 участников (г.Красноярск - 1539 участников, Приморский край - 2123, г.Волгоград - 1577, г.Вологда - 1649, г.Воронеж - 1592, г.Иваново - 1882, г.Кемерово - 1614, г.Санкт-Петербург - 1596, г.Оренбург - 1596, г.Томск - 1600, г.Тюмень - 1656, Северная Осетия - 2183). Характеристика обследованных приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных жителей 12 регионов Российской Федерации

Параметр	Все (n=20607)	Мужчины (n=7806)	Женщины (n=12801)	p (муж. против жен.)
Возраст, годы	46,6±11,8	44,8±12,2	47,7±11,5	<0,0001
Курение, n (%)	4588 (22,3%)	3045 (39%)	1543 (12,1%)	<0,0001
Рост, см	167,4±9,3	175,8±6,9	162,3±6,4	NA
Масса тела, кг	79,0±17,4	85,6±16,3	74,9±16,8	NA
ИМТ, кг/м ²	28,2±5,9	27,7±4,9	28,5±6,4	<0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	6831 (33,3%)	2135 (27,5%)	4696 (36,9%)	<0,0001
ОТ, см	89,2±14,9	93,4±13,6	86,5±15,0	NA
ОТ ≥102 см для муж. и 88 см для жен., n (%)	7820 (38,1%)	2001 (25,7%)	5819 (45,7%)	<0,0001
САД, мм рт. ст.	133,7±20,2	136,6±18,5	131,9±21,0	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	82,4±11,6	84,2±11,7	81,2±11,4	0,017
Прием гипотензивной терапии, n (%)	6324 (30,7%)	1882 (24,1%)	4442 (34,7%)	<0,0001

Параметр	Все (n=20607)	Мужчины (n=7806)	Женщины (n=12801)	p (муж. против жен.)
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,2	5,3±1,2	5,5±1,2	0,021
Общий холестерин >4,9 ммоль/л ¹ , n (%)	13274 (67,7%)	4656 (64%)	8618 (69,8%)	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л	3,45±1,0	3,5±1,0	3,4±1,0	<0,0001
ЛПНП >3,0 ммоль/л ¹ , n (%)	12940 (66,0%)	4750 (65,3%)	8190 (66,5%)	0,057
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,3±0,3	1,5±0,3	<0,0001
ЛПВП < 1,0 для муж. и 1,2 ммоль/л для жен. ¹ , n (%)	4345 (22,4%)	1421 (19,7%)	2924 (24,0%)	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л	1,5±1,0	1,6±1,3	1,4±0,9	<0,0001
Триглицериды >1,7 ммоль/л ¹ , n (%)	5732 (29,5%)	2369 (32,7%)	3363 (27,5%)	<0,0001
Прием статинов, n (%)	884 (4,4%)	294 (3,8%)	590 (4,7%)	0,003
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,6	5,5±1,6	5,3±1,6	0,887
Глюкоза плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л ² , n (%)	3732 (18,95%)	1770 (24,2%)	1962 (15,8%)	<0,0001
Глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л ² , n (%)	1359 (6,9%)	629 (8,6%)	730 (5,9%)	<0,0001
Сахарный диабет ³ , n (%)	1546 (7,9%)	567 (7,8%)	979 (7,9%)	0,355
Креатинин, ммоль/л	69,9±19,7	77,9±23,8	65,1±14,8	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	105,4±27,7	100,6±31,3	108,3±24,9	<0,0001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	24 (0,1%)	19 (0,3%)	5 (0,04%)	<0,0001
ЧСС в мин	73,62±10,57	72,81±11,10	74,12±10,20	<0,0001
ЧСС > 80 в мин, n (%)	4465 (21,7%)	1645 (21,1%)	2820 (22,0%)	0,117
ИМ в анамнезе, n (%)	465 (2,3%)	298 (3,8%)	167 (1,3%)	<0,0001
ОНМК в анамнезе, n (%)	454 (2,2%)	175 (2,2%)	279 (2,2%)	0,403
Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений; NA (Not Applicable) – нецелесообразность сравнения данных; ¹ и/или гиполипидемическая терапия; ² пациенты с СД исключены; ³ глюкоза крови ≥7,1 ммоль/л и/или гипогликемическая терапия.				

Среди 20 652 участников преобладали женщины (62,0%), что обусловлено более высоким откликом и социальной активностью женского населения.

Обследованные мужчины были значимо младше женщин, имели более низкую среднюю ЧСС, среди них реже встречалось ожирение, как по критерию

ИМТ \geq 30 кг/м², так и ОТ \geq 102 см (для женщин ОТ \geq 88 см). Но у мужчин значимо чаще регистрировались курение, гипертриглицеридемия, гипергликемия натощак, ХБП со снижением СКФ \leq 60 мл/мин/1,73м², инфаркт миокарда в анамнезе и реже прием гипотензивных, гиполипидемических препаратов.

Дислипидемия по уровню ОХ $>$ 4,9 ммоль/л значимо преобладала у женщин.

Распространенность СД и перенесенного ОНМК не имела статистически значимых гендерных различий.

3.1.2 Распространенность разных уровней артериального давления у обследованных в зависимости от возраста

Выполнен анализ распределения обследованных при разных уровнях АД по возрасту (таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность разных уровней артериального давления у участников в зависимости от возраста

Параметр	Всего, n (%)	Оптимальное АД, n (%)	Нормальное АД, n (%)	Высокое нормальное АД, n (%)	Предгипертензия, n (%)*	АГ, n (%)
Всего	20607 (100) ¹	3848 (23,4) ¹	3551 (20,1) ¹	2861 (14,9) ¹	6412 (35,0) ¹	10347 (41,6) ¹
25-34 лет	4657 (22,6)	1753 (37,6)	1258 (27,0)	770 (16,5)	2028 (43,5)	876 (18,8)
35-44 лет	3650 (17,7)	957 (26,2)	847 (23,2)	602 (16,5)	1449 (39,7)	1244 (34,1)
45-54 лет	5696 (27,6)	753 (13,2)	855 (15,0)	817 (14,3)	1672 (29,4)	3271 (57,4)
55-64 лет	6604 (32,0)	385 (5,8)	591 (8,9)	672 (10,2)	1263 (19,1)	4956 (75,0)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; $p < 0,05$ между возрастными группами; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД; ¹ данные стандартизированы согласно стандарту ВОЗ-2000.

В российской популяции с увеличением возраста отмечалось значимое снижение распространенности оптимального АД, нормального АД, высокого нормального АД, ПГ и повышение распространенности АГ.

3.1.3 Распространенность разных уровней артериального давления у обследованных в зависимости от гендерной принадлежности

Проанализирована распространенность разных уровней АД в зависимости от гендерной принадлежности и возраста (таблица 3).

Таблица 3 – Распространенность разных уровней артериального давления у мужчин и женщин в зависимости от возраста

Параметр	Всего, n (%)	Оптимальное АД, n (%)	Нормальное АД, n (%)	Высокое нормальное АД, n (%)	Предгипертензия, n (%)*	АГ, n (%)
Мужчины (все возраста)	7806 (37,9)	859 (12,2) ¹	1557 (21,9) ¹	1403 (19,1) ¹	2960 (41,2) ¹	3987 (46,6) ¹
25-34 лет	2196 (28,1)	405 (18,4)	668 (30,4)	543 (24,0)	1211 (55,1)	580 (26,4)
35-44 лет	1468 (18,8)	188 (12,8)	362 (24,7)	314 (21,4)	676 (46,0)	604 (41,1)
45-54 лет	1987 (25,5)	166 (8,4)	300 (15,1)	310 (15,6)	610 (30,7)	1211 (60,9)
55-64 лет	2155 (27,6)	100 (4,6)	227 (10,5)	236 (11,0)	463 (21,5)	1592 (73,9)
Женщины (все возраста)	12801 (62,1)	2989 (32,0) ¹	1994 (18,7) ¹	1458 (11,5) ¹	3452 (30,1) ¹	6360 (37,7) ¹
25-34 лет	2461 (19,2)	1348 (54,8)	590 (24,0)	227 (9,2)	817 (33,2)	296 (12,0)
35-44 лет	2182 (17,0)	769 (35,2)	485 (22,2)	288 (13,2)	773 (35,4)	640 (29,3)
45-54 лет	3709 (29,0)	587 (15,8)	555 (15,0)	507 (13,7)	1062 (28,4)	2060 (55,5)
55-64 лет	4449 (34,8)	285 (6,4)	364 (8,2)	436 (9,8)	800 (18,0)	3364 (75,6)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД без антигипертензивной терапии; ¹ данные стандартизированы согласно стандарту ВОЗ-2000; ² статистически незначимо с $p \geq 0,05$: мужчины: высокое нормальное АД 25-34 лет против 35-44 лет $p = 0,08$; женщины: нормальное АД (25-34 лет против 35-44 лет $p = 0,43$), высокое нормальное АД (АД 25-34 лет против 55-64 лет $p = 0,91$, 35-44 лет против 45-54 лет $p = 0,96$), предгипертензия (25-34 лет против 35-44 лет $p = 0,39$); остальные результаты статистически значимые с $p < 0,01$.

Среди обследованных мужчин по сравнению с женщинами значимо реже регистрировалось оптимальное АД, чаще нормальное АД, высокое нормальное АД, ПГ и АГ.

С увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин отмечалось значимое снижение распространенности оптимального АД, нормального АД, и повышение распространенности АГ. У мужчин с увеличением возраста также отмечалось снижение распространенности высокого нормального АД и ПГ, а у женщин росла распространенность высокого нормального АД до 54 лет и ПГ до 44 лет с последующим снижением.

3.1.4 Показатели кардиометаболических факторов риска в зависимости от уровня артериального давления

Выполнены расчеты для оценки кардиометаболических факторов риска при разных уровнях АД (таблица 4).

Таблица 4 – Профиль факторов кардиометаболического риска при оптимальном артериальном давлении, нормальном артериальном давлении, высоком нормальном артериальном давлении, предгипертензии и артериальной гипертензии

Параметр	Оптимальное АД (0)	Нормальное АД (1)	Высокое нормальное АД (2)	Предгипертензия* (3)	АГ (4)
Возраст, лет	38,7±10,7	41,6±11,4	44,4±11,5	42,9±11,5	51,9±9,7
САД, мм рт. ст.	110,0±7,0	122,6±4,1	131,8±5,0	126,7±6,4	146,8±19,0
ДАД, мм рт.ст.	69,7±5,8	77,1±5,2	81,6±5,9	79,1±6,0	89,1±11,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,1	5,2±1,1	5,4±1,1	5,3±1,1	5,7±1,2
Общий холестерин >4,9 ммоль/л ^а , n (%)	1891 (51,3%)	1960 (58,9%)	1792 (66,3%)	3752 (62,3%)	7631 (77%)
ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,0	3,3±1,0	3,4±1,0	3,3±1,0	3,6±1,0
ЛПНП>3,0 ммоль/л ^а , n (%)	1789 (48,7%)	1941 (58,4%)	1773 (65,6%)	3714 (61,7%)	7437 (75,2%)
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4 ¹	1,4±0,4	1,4±0,4	1,4±0,4	1,4±0,3
ЛПВП < 1,0 для муж. и 1,2 ммоль/л для жен. ^а , n (%)	606 (16,6%)	601 (18,2%)	513 (19,1%)	1114 (18,6%)	2625 (26,8%) ²
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,7	1,2±0,8	1,4±1,0	1,3±0,9	1,7±1,2
Триглицериды >1,7 ммоль/л ^а , n (%)	443 (12,1%)	610 (18,5%)	686 (25,6%)	1296 (21,7%)	3993 (40,7%)
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,9	5,1±1,1	5,3±1,3	5,2±1,2	5,7±1,9

Параметр	Оптимальное АД (0)	Нормальное АД (1)	Высокое нормальное АД (2)	Предгипертензия*	АГ (4)
Глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л ^б , n (%)	299 (8,0%)	453 (12,1%)	510 (13,7%)	963 (25,8%)	2470 (66,2%)
Глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л ^б , n (%)	86 (6,3%)	122 (9,0%)	173 (12,7%)	295 (21,7%)	978 (72,0%)
Сахарный диабет, n (%)	71 (4,6%) ³	102 (6,6%) ³	120 (7,8%) ³	222 (14,4%) ³	1253 (81,0%) ³
ИМТ, кг/м ²	24,4 \pm 4,7	26,3 \pm 5,0	27,6 \pm 5,1	26,8 \pm 5,1	30,4 \pm 5,9
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	420 (11,0%)	674 (19,1%)	758 (26,6%)	1432 (22,4%)	4979 (48,4%)
ОТ, см	78,7 \pm 12,1	84,5 \pm 12,9	88,5 \pm 13,2	86,3 \pm 13,2	94,8 \pm 14,1
ОТ ≥ 102 см для муж. и 88 см для жен., n (%)	588 (15,3%)	798 (22,5%)	891 (31,4%)	1689 (26,5%)	5543 (53,8%)
ЧСС в мин	71,9 \pm 9,8 ⁴	72,4 \pm 9,7 ⁴	73,2 \pm 10,0	72,8 \pm 9,8	74,8 \pm 11,1
ЧСС > 80 в мин, n (%)	598 (15,5%)	627 (17,7%)	589 (20,6%)	1216 (19,0%)	2651 (25,6%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД. Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$) со следующими особенностями: ¹ ЛПВП, ммоль/л: статистически значимые различия только между группой оптимального АД против других групп; ² распространенность ЛПВП $< 1,0$ для муж и $1,2$ ммоль/л для жен статистически значимо различалась только между группой АГ против других групп: 0 против 1 $p=0,42$, 0 против 2 $p=0,13$, 1 против 2 $p=0,89$, 0 против 3 $p=0,06$; ³ распространенность СД статистически значимо не различалась между: 0 против 1 $p=0,35$, 1 против 2 $p=0,26$; ⁴ ЧСС в мин значимо не различалась между группами 0 против 1, $p=0,17$; ^а и/или гиполипидемическая терапия; ^б пациенты с СД исключены.

Даже при оптимальном АД дислипидемия диагностировалась у 51,3% обследованных по критерию уровня ОХ и у 48,7% участников по критерию наиболее атерогенного показателя липидного обмена, уровню ЛПНП.

По мере повышения САД и ДАД становились значимо более высокими уровни ОХ, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы плазмы, увеличивались ИМТ и ОТ. С ростом АД также увеличивалась распространенность гипергликемии, ожирения, дислипидемии по критериям ОХ, ЛПНП, ТГ, тахисистолии с ЧСС > 80 в мин.

3.1.5 Распространенность поведенческих и социальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при разных уровнях артериального давления

Результаты анализа паттерна социальных и поведенческих факторов риска представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распространенность социальных и поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при оптимальном артериальном давлении, нормальном артериальном давлении, высоком нормальном артериальном давлении, предгипертензии и артериальной гипертензии

Параметр	Оптимальное АД (0)	Нормальное АД (1)	Высокое нормальное АД (2)	Предгипертензия* (3)	АГ (4)
Низкий уровень образования	125 (3,3%) ¹	111 (3,1%) ¹	148 (5,2%)	259 (4,0%) ¹	585 (5,7%)
Низкая физическая активность	1659 (43,1 %) ¹	1442 (41,3%) ¹	1132 (40,5%) ¹	2574 (40,1 %) ¹	3684 (35,6 %) ¹
Курение	859 (22,3%)	914 (25,8%) ¹	754 (26,4%) ¹	1668 (26,1%)	2061 (19,9%)
Низкое потребление фруктов и овощей	1486 (38,6 %) ¹	1500 (42,2%) ¹	1198 (41,9%) ¹	2698 (42,1 %) ¹	4013 (38,8 %) ¹
Высокое потребление соли	1756 (45,8 %) ¹	1662 (46,9%) ¹	1396 (49,0%) ¹	3058 (47,8 %) ¹	5131 (49,7 %) ¹

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД; ¹ статистически незначимо с $p \geq 0,05$: низкая физическая активность: 0 против 1 $p=0,18$, 0 против 2 $p=0,054$, 1 против 2 $p=0,93$; курение: 1 против 2 $p=0,94$; низкое потребление фруктов и овощей: 0 против 2 $p=0,06$, 0 против 4 $p=1,0$; высокое потребление соли: 0 против 1 $p=0,79$, 0 против 2 $p=0,08$, 1 против 2 $p=0,46$, 0 против 3 $p=0,12$, 3 против 4 $p=0,06$; остальные результаты статистически значимые с $p < 0,05$.

При низком уровне образования значимо выше распространенность высокого нормального АД и АГ. Распространенность курения, низкого потребления фруктов и овощей больше у участников с ПГ по сравнению с группой оптимального АД. У участников с АГ более благоприятный поведенческий профиль, реже курение, низкая физическая активность, что, возможно, обусловлено выполнением рекомендаций по изменению образа жизни, полученными ранее при выявлении АГ.

3.1.6 Распространенность психоэмоциональных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при разных уровнях артериального давления

Далее оценена распространенность тревоги и депрессии при разных уровнях АД (таблица 6).

Таблица 6 – Распространенность психоэмоциональных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при оптимальном артериальном давлении, нормальном артериальном давлении, высоком нормальном артериальном давлении, предгипертензии и артериальной гипертензии

Параметр	Оптимальное АД (0)	Нормальное АД (1)	Высокое нормальное АД (2)	Предгипертензия* (3)	АГ (4)
Тревога, шкала HADS \geq 8 баллов	1924 (50,1%) ¹	1634 (46,1%) ¹	1249 (43,8%) ¹	2883 (45,1%)	5021 (48,6%) ¹
Депрессия, шкала HADS \geq 8 баллов	866 (22,5%) ¹	829 (23,4%) ¹	671 (23,6%) ¹	1500 (23,5%)	3164 (30,7%)
Тревога, шкала HADS \geq 11 баллов	762 (19,8%) ¹	636 (18,0%) ¹	460 (16,1%) ¹	1096 (17,1%) ¹	2046 (19,8%) ¹
Депрессия, шкала HADS \geq 11 баллов	292 (7,6%) ¹	280 (7,9%) ¹	239 (8,4%) ¹	519 (8,1%)	1131 (11,0%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД; ¹ статистически незначимо с $p \geq 0,05$: HADS \geq 8 баллов: 0 против 4 $p=0,51$, 1 против 2 $p=0,34$, 1 против 4 $p=0,08$; HADS \geq 8 баллов: 0 против 1 $p=0,87$, 0 против 2 $p=0,84$, 1 против 2 $p=1,00$, 0 против 3 $p=0,59$; HADS \geq 11 баллов: 0 против 1 $p=0,24$, 0 против 4 $p=1,00$, 1 против 2 $p=0,34$, 1 против 4 $p=0,11$; HADS \geq 11 баллов: 0 против 1 $p=0,98$, 0 против 2 $p=0,76$, 1 против 2 $p=0,93$, 0 против 3 $p=0,68$; остальные результаты статистически значимые с $p < 0,05$.

При росте АД от оптимального к ПГ и АГ отмечается увеличение распространенности депрессии субклинического (шкала HADS \geq 8 баллов) и клинического уровня (шкала HADS \geq 11 баллов).

3.1.7 Распространенность пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при разных уровнях артериального давления

Определена распространенность пациентов с высоким риском по шкале SCORE и по критерию наличия следующих заболеваний: ХБП, СКФ <60 мл/мин/1,73 м², СД 2 типа, перенесенного инсульта или инфаркта миокарда (таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при оптимальном артериальном давлении, нормальном артериальном давлении, высоком нормальном артериальном давлении, предгипертензии и артериальной гипертензии

Параметр	Оптимальное АД (0)	Нормальное АД (1)	Высокое нормальное АД (2)	Предгипертензия* (3)	АГ (4)
Расчетный риск по шкале SCORE \geq 5%	95 (2,6%)	185 (5,5%)	354 (13,0%)	539 (8,9%)	3336 (33,5%)
Наличие ХБП, СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	3 (0,1%) ¹	2 (0,1%) ¹	4 (0,1%) ¹	6 (0,1%)¹	15 (0,2%) ¹
Наличие сахарного диабета 2 типа	71 (1,9%)	102 (3,1%)	120 (4,4%)	222 (3,7%)	1253 (12,6%)
Инсульт в анамнезе	27 (0,7%)	28 (0,8%) ¹	23 (0,8%) ¹	51 (0,8%)¹	376 (3,6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	23 (0,6%)	24 (0,7%) ¹	31 (1,1%) ¹	55 (0,9%)¹	387 (3,7%)
Всего	198 (5,2%)	306 (8,6%)	478 (16,7%)	784 (12,2%)	4325 (41,8%)
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД; ¹ статистически незначимо с p \geq 0,05: ХБП, СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² : 1 против 2 p=0,06, 0 против 1 p=0,22, 0 против 3 p=0,85; инсульт в анамнезе: 0 против 1 p=1,00, 0 против 2 p=1,00, 1 против 2 p=1,00, 0 против 3 p=0,95; инфаркт миокарда в анамнезе: 0 против 1 p=1,00, 0 против 2 p=0,62, 1 против 2 p=0,75, 0 против 3 p=0,69; остальные результаты статистически значимые с p<0,05.					

При изменении АД от оптимального к ПГ и АГ регистрировался рост распространенности респондентов с СД 2 типа и суммарно пациентов высокого и

очень высокого риска ($SCORE \geq 5\%$, ХБП, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², СД 2 типа, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе).

3.1.8 Кардиометаболические предикторы нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии в Российской Федерации

Выполнен бинарный логистический регрессионный анализ с поправками, результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Кардиометаболические детерминанты нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии (отношение шансов [95% доверительный интервал])

ПГ ~ пол + возраст + ИМТ ≥ 30 кг/м² + ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин + параметр

Параметр	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	Предгипертензия*	АГ
Пол мужской	1,54 [1,41;1,67], p<0,0001	1,77 [1,57;1,85], p<0,0001	2,98 [2,73;3,27], p<0,0001	1,06 [1,00;1,12], p=0,05
Возраст	1,0 [1,00;1,01], p=0,06	1,03 [1,03;1,04], p<0,0001	1,03 [1,03;1,04], p<0,0001	1,09 [1,09;1,10], p<0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	1,10 [0,99;1,22], p=0,078	2,08 [1,87;2,31], p<0,0001	2,35 [2,09;2,64], p<0,0001	4,24 [3,97;4,51], p<0,0001
ОТ ≥ 102 см для муж. и 88 см для жен.	1,02 [0,93;1,13], p=0,65	1,98 [1,79;2,18], p<0,0001	1,99 [1,78;2,21], p<0,0001	2,91 [2,72;3,12], p<0,0001
с поправкой на пол, возраст и ожирение				
Общий холестерин $> 4,9$ ммоль/л ¹	1,03 [0,94;1,13], p=0,56	1,30 [1,17;1,44], p<0,0001	1,26 [1,14;1,38], p<0,0001	1,34 [1,25;1,44], p<0,0001
ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л ¹	1,05 [0,96;1,15], p=0,28	1,25 [1,14;1,39], p<0,0001	1,24 [1,13;1,36], p<0,0001	1,27 [1,18;1,36], p<0,0001
ЛПВП $< 1,0$ для муж. и 1,2 ммоль/л для жен. ¹	1,04 [0,93;1,17], p=0,47	0,99 [0,88;1,12], p=0,89	1,03 [0,91;1,15], p=0,70	1,25 [1,15;1,36], p<0,0001
Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л ¹	0,95 [0,85;1,07], p=0,42	1,36 [1,21;1,53], p<0,0001	1,34 [1,18;1,52], p<0,0001	1,92 [1,69;2,10], p<0,0001
Глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л ²	0,96 [0,84;1,09], p=0,55	1,40 [1,23;1,59], p<0,0001	1,44 [1,24;1,66], p<0,0001	1,49 [1,37;1,62], p<0,0001
Глюкоза плазмы	0,78 [0,63;0,98], p=0,03	1,59 [1,28;1,98], p<0,0001	1,38 [1,07;1,79], p=0,014	1,59 [1,39;1,82], p<0,0001

Параметр	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	Предгипертензия*	АГ
натощак $\geq 6,1$ ммоль/л ²				
ЧСС > 80 в мин	1,03 [0,93;1,15], p=0,56	1,43 [1,27;1,61], p<0,0001	1,47 [1,31;1,65], p<0,0001	1,78 [1,64;1,93], p<0,0001
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительные интервалы; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; ПГ – предгипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД; ¹ и/или гиполипидемическая терапия; ² пациенты с СД исключены.				

Мужской пол статистически значимо ассоциирован с нормальным АД, высоким нормальным АД, ПГ, в то время как ассоциация с АГ незначима. Возраст, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м² или ОТ ≥ 102 см для муж. и 88 см для жен.), дислипидемия по уровню ОХ, ЛПНП, ТГ, гипергликемия (глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, $\geq 6,1$ ммоль/л) и тахисистолия с ЧСС более 80 в мин значимо повышают вероятность высокого нормального АД, ПГ и АГ.

3.1.9 Социальные и поведенческие детерминанты нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии в Российской Федерации

Логистическим регрессионным анализом определены ассоциации поведенческих и социальных факторов риска с разными уровнями АД (таблица 9).

Таблица 9 – Социальные и поведенческие детерминанты нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии (отношение шансов [95% доверительный интервал])

ПГ ~ пол + возраст + ИМТ ≥ 30 кг/м² + ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин + параметр.

Параметр	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	Предгипертензия*	АГ
Низкий уровень образования	0,71 [0,56;0,89], p=0,003	1,46 [1,17;1,82], p=0,001	1,0 [0,79;1,26], p=0,97	1,28 [1,09;1,49], p=0,002
Высшее образование	0,96 [0,89;1,05], p=0,40	0,81 [0,74;0,89], p<0,0001	0,82 [0,75;0,89], p<0,0001	0,76 [0,71;0,81], p<0,0001
Низкая физическая активность	1,01 [0,92;1,09], p=0,90	0,98 [0,90;1,08], p=0,71	0,98 [0,90;1,07], p=0,70	1,07 [1,0;1,14], p=0,05

Параметр	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	Предгипертензия*	АГ
Курение	0,95 [0,86;1,05], p=0,29	0,95 [0,85;1,05], p=0,31	0,89 [0,80;0,99], p=0,03	0,93 [0,86;1,01], p=0,07
Низкое потребление фруктов и овощей	1,05 [0,96;1,14], p=0,28	1,02 [0,93;1,11], p=0,74	1,06 [0,98;1,16], p=0,17	1,07 [1,0;1,14], p=0,06
Высокое потребление соли	0,96 [0,88;1,04], p=0,28	1,05 [0,96;1,15], p=0,33	0,99 [0,91;1,08], p=0,89	1,07 [1,0;1,14], p=0,04
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительные интервалы; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД.				

Наличие низкого уровня образования снижает вероятность нормального АД на 29%, но повышает вероятность высокого нормального АД на 46% и АГ на 28%. Высокое потребление соли статистически значимо ассоциировано только с АГ и повышает вероятность ее развития на 7%. Также обращает внимание связь низкой физической активностью с развитием АГ со статистической пограничной значимостью (p=0,05).

Дополнительно выполнен логистический регрессионный анализ по формуле: ПГ ~ возраст + ожирение + курение. Значимая ассоциация ПГ с курением как для мужчин (0,91 [0,78;1,02], p=0,2), так и для женщин (0,90 [0,77;1,04], p=0,14) не выявлена.

3.1.10 Психозмоциональные предикторы нормального артериального давления, высокого нормального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии в Российской Федерации

Логистический регрессионный анализ выполнен и для оценки связей тревоги и депрессии с разными уровнями АД (таблица 10).

Таблица 10 – Психозмоциональные факторы в группах лиц с нормальным артериальным давлением, высоким нормальным артериальным давлением, предгипертензией и артериальной гипертензией (отношение шансов [95% доверительный интервал])

ПГ ~ пол + возраст + ИМТ ≥ 30 кг/м² + ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин + параметр.

Параметр	Нормальное АД	Высокое	Предгипертен	АГ
----------	---------------	---------	--------------	----

		нормальное АД	зия*	
Все				
Тревога, шкала HADS, баллы	1,00 [0,99;1,02], p=0,88	0,97 [0,96;0,99], p<0,0001	0,98 [0,96;0,99], p=0,001	1,01 [1,0;1,01], p=0,37
Депрессия, шкала HADS, баллы	1,00 [0,99;1,01], p=0,91	0,99 [0,98;1,00], p=0,08	0,99 [0,98;1,00], p=0,06	1,01 [1,0;1,02], p=0,06
Тревога, шкала HADS \geq 8 баллов	1,02 [0,93;1,1], p=0,73	0,89 [0,81;0,97], p=0,01	0,91 [0,84;0,99], p=0,04	0,97 [0,91;1,03], p=0,31
Депрессия, шкала HADS \geq 8 баллов	1,04 [0,95;1,15], p=0,40	0,95 [0,85;1,06], p=0,37	0,99 [0,89;1,09], p=0,80	1,06 [0,98;1,14], p=0,15
Тревога, шкала HADS \geq 11 баллов	1,04 [0,94;1,16], p=0,43	0,87 [0,77;0,98], p=0,03	0,93 [0,83;1,03], p=0,17	1,03 [0,95;1,12], p=0,48
Депрессия, шкала HADS \geq 11 баллов	1,03 [0,88;1,20], p=0,74	1,04 [0,88;1,22], p=0,68	1,04 [0,89;1,22], p=0,61	1,08 [0,96;1,19], p=0,25
Мужчины				
Тревога, шкала HADS, баллы	1,0 [0,98;1,02], p=0,86	0,97 [0,95;0,99], p=0,03	0,96 [0,94;0,99], p=0,005	0,99 [0,98;1,01], p=0,41
Женщины				
Тревога, шкала HADS, баллы	1,003 [0,99;1,02], p=0,75	0,97 [0,95;0,99], p=0,002	0,98 [0,97;0,99], p=0,02	1,01 [0,98;1,02], p=0,12
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительные интервалы; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД.				

Наличие тревожности субклинического и клинического уровня снижает вероятность достижения АД уровня высокого нормального и ПГ, в то время как с депрессией статистически значимые связи не выявлены. Можно предположить, что население с повышенной тревожностью проявляют большую заботу о своем здоровье, чаще обращается за медицинской помощью и выполняет рекомендации по первичной профилактике ССЗ.

3.1.11 Детерминанты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с нормальным артериальным давлением, высоким нормальным артериальным давлением, предгипертензией и артериальной гипертензией

Методом логистической регрессии определены ассоциации высокого риска по шкале SCORE, ХБП со СКФ <60 мл/мин/1,73 м², СД 2 типа, перенесенного инсульта или инфаркта миокарда с разными уровнями АД (таблица 11).

Таблица 11 – Ассоциации оптимального артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии с вероятностью наличия высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (бинарный регрессионный анализ, отношение шансов [95% доверительный интервал])

ПГ ~ пол + возраст + ИМТ ≥ 30 кг/м² + ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин+параметр.

Параметр	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	Предгипертензия*	АГ
Расчетный риск по шкале SCORE $\geq 5\%$	0,47[0,39;0,58], p<0,0001	1,52[1,25;1,84], p<0,0001	1,01[0,78;1,29], p=0,97	2,88[2,57;3,22], p<0,0001
Сахарный диабет	0,97 [0,75;1,24], p=0,78	1,18 [0,92;1,52], p=0,20	1,27 [0,95;1,70], p=0,11	2,15 [1,86;2,49], p<0,0001
Инсульт в анамнезе	0,98 [0,62;1,57], p=0,94	0,72 [0,43;1,20], p=0,21	0,73 [0,44;1,21], p=0,22	2,26 [1,73;2,95], p<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,65 [0,40;1,07], p=0,09	0,78 [0,49;1,26], p=0,53	0,52 [0,31;0,88], p=0,014	1,91 [1,47;2,48], p<0,0001
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительные интервалы; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; *группа предгипертензии включает группы нормального АД и высокого нормального АД.				

Дополнительно выполнен логистический регрессионный анализ для мужчин и женщин по формуле: ПГ ~ возраст + ожирение + ИМ в анамнезе. Значимая ассоциация ПГ с инфарктом миокарда в анамнезе как для мужчин (0,63 [0,34;1,15], p=0,13), так и для женщин (0,73 [0,29;1,81], p=0,5) не выявлена.

Наличие СД 2 типа, инсульта или инфаркта миокарда в анамнезе повышает вероятность развития АГ в 2 раза.

Между наличием ХБП со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и вероятностью развития нормального АД, высокого нормального АД и ПГ статистически значимые связи не выявлены.

3.2 ЭТАП I. Поперечное исследование выборки 4 регионов Российской Федерации

3.2.1 Характеристика обследованной выборки

В 4 регионах было обследовано 7042 респондента с дополнительным изучением состояния сосудов. В последующий анализ включены данные 6906 человек (г. Санкт-Петербург – 1596, г. Томск – 1560, г. Тюмень – 1631, Республика Северная Осетия – 2119).

Среди участников преобладали женщины (4531 (65,6%)). Характеристика обследованной популяции с учетом половых особенностей представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика обследованной выборки в зависимости от половых особенностей

Параметр	Все (n=6906)	Мужчины (n=2375)	Женщины (n=4531)	p (муж. против жен.)
Возраст, годы	47,5±11,6	45,5±12,1	48,6±11,1	<0,0001
Курение, n (%)	2526 (36,7%)	1607 (67,7%)	919 (20,3%)	<0,0001
Рост, см	167±9,3	175,9±7,3	162,3±6,3	NA
Масса тела, кг	78,9±17,0	85,7±15,9	75,3±16,4	NA
ИМТ, кг/м ²	28,3±5,8	27,6±4,7	28,6±6,3	<0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	2360 (34,3%)	660 (28,0%)	1700 (37,7%)	<0,0001
ОТ, см	88,7±15,1	94,2±14,2	85,8±14,8	NA
ОТ ≥102 см для муж. и 88 см для жен., n (%)	2638 (38,3%)	660 (27,9%)	1978 (43,8%)	<0,0001
САД, мм рт. ст.	132,5±19,6	135,6±18,3	130,8±20,0	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	81,8±11,2	83,8±11,7	80,8±10,8	<0,0001
Прием гипотензивной терапии, n (%)	2183 (31,6%)	575 (24,2%)	1608 (35,5%)	<0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,2	5,4±1,2	5,6±1,2	<0,0001
Общий холестерин >4,9 ммоль/л ¹ , n (%)	4327 (69,4%)	1286 (65,1%)	3041 (71,4%)	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,0	3,4±1,0	3,5±1,0	0,004
ЛПНП >3,0 ммоль/л ¹ , n (%)	4331 (69,5%)	1358 (68,7%)	2973 (69,8%)	0,195
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3	1,3±0,3	1,5±0,3	NA
ЛПВП < 1,0 для муж.	1302 (21,2%)	374 (19,1%)	928 (22,1%)	0,004

и 1,2 ммоль/л для жен. ¹ , n (%)				
Триглицериды, ммоль/л	1,5±1,0	1,6±1,2	1,4±0,9	<0,0001
Триглицериды >1,7 ммоль/л ¹ , n (%)	1765 (28,6%)	637 (32,5%)	1128 (26,8%)	<0,0001
Прием статинов, n (%)	208 (3,1%)	62 (2,7%)	146 (3,3%)	0,082
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,4	5,3±1,4	5,1±1,4	<0,0001
Глюкоза плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л, n (%) ²	866 (13,8%)	360 (18,1%)	506 (11,8%)	<0,0001
Глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л, n (%) ²	326 (5,2%)	129 (6,5%)	197 (4,6%)	<0,0001
Сахарный диабет, n (%) ³	470 (7,5%)	149 (7,5%)	321 (7,5%)	0,512
Креатинин, ммоль/л	69,5±21,4	78,6±32,0	65,2±11,9	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	104,8±15,5	99,1±16,5	107,4±14,3	<0,0001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	7 (0,1%)	5 (0,3%)	2 (0,04%)	<0,0001
ИМ в анамнезе, n (%)	113 (1,6%)	68 (2,9%)	45 (1,0%)	<0,0001
ОНМК в анамнезе, n (%)	118 (1,7%)	54 (2,3%)	64 (1,4%)	0,009
Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений; NA (Not Applicable) – нецелесообразность сравнения данных; ¹ и/или гиполипидемическая терапия; ² пациенты с СД исключены; ³ глюкоза крови ≥7,1 ммоль/л и/или гипогликемическая терапия.				

В обследованной выборке мужчины по сравнению с женщинами были значимо младше, в 3 раза чаще курили, имели реже ожирение как по критерию ИМТ, так и окружности талии. У них регистрировались значимо выше САД и ДАД, реже прием гипотензивных препаратов. В женской популяции определялись значимо выше уровни ОХ, ЛПНП и распространенность дислипидемии по критериям ОХ, ЛПНП и ЛПВП, но ниже уровень триглицеридов и распространенность гипертриглицеридемии. Распространенность гиполипидемической терапии между полами статистически значимо не различалась. У мужчин значимо чаще диагностировались гипергликемия натощак и ХБП со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м², перенесенный инсульт или инфаркт миокарда.

3.2.2 Распространенность высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при разных уровнях артериального давления

Была рассчитана распространенность пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений ($SCORE \geq 5\%$, СД, перенесенный инсульт или инфаркт миокарда) в зависимости от уровня АД (таблице 13). Распространенность ХБП в группах с разным уровнем АД не оценивалась в связи с ее низкой встречаемостью (7 (0,1%)).

Таблица 13 – Распространенность пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при разных уровнях артериального давления

Параметр	Оптимальное АД (n=1380)	Предгипертензия (n=2098)	АГ (n=3428)	Все участники (n=6906)	P
SCORE $\geq 5\%$, n	28 (2,2%)	168 (9,1%)	987 (31,5%)	1183 (18,9%)	<0,0001
Сахарный диабет, n	20 (1,6%)	65 (3,6%)	385 (12,3%)	470 (7,5%)	<0,0001
Инсульт в анамнезе, n	9 (0,7%)	18 (0,9%)	91 (2,7%)	118 (1,7%)	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	6 (0,4%)	17 (0,8%)	90 (2,6%)	113 (1,6%)	<0,0001
Всего, n	62 (4,8%)	243 (13,2%)	1305 (41,3%)	1610 (25,7%)	<0,0001
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление.					

С ростом АД от оптимального к ПГ и АГ значительно увеличивалась распространенность пациентов высокого риска по шкале SCORE, участников с СД, инсультом или инфарктом миокарда в анамнезе. При ПГ высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск регистрировался в 3 раза чаще по сравнению с оптимальным АД.

3.2.3 Распространенность субклинического поражения сосудов при разных уровнях артериального давления среди обследованных

Была определена распространенность субклинического поражения сосудов в общей популяции в зависимости от уровня АД (рисунок 2).

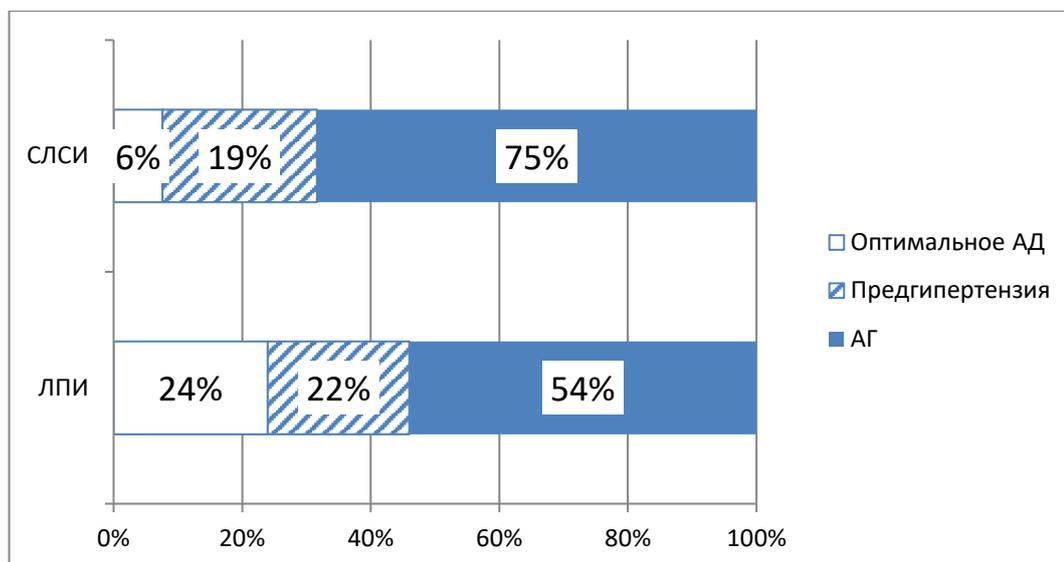


Рисунок 2 – Распространенность субклинического поражения сосудов (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс $\geq 9,0\%$ и лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9\%$) в общей популяции при разных уровнях артериального давления

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

С увеличением АД от оптимального к ПГ и АГ значительно увеличивалась распространенность субклинического поражения сосудов по критерию СЛСИ ≥ 9 . По данным ЛПИ такая закономерность не наблюдалась и статистически значимо индекс не различался между участниками с ПГ и оптимальным АД.

3.2.4 Распространенность субклинического поражения сосудов при разных уровнях артериального давления у участников низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений

Далее исключили из анализируемой выборки 1610 участников высокого и очень высокого риска (данные приведены в таблице 12) и повторно оценили распространенность субклинического поражения сосудов (рисунок 3).

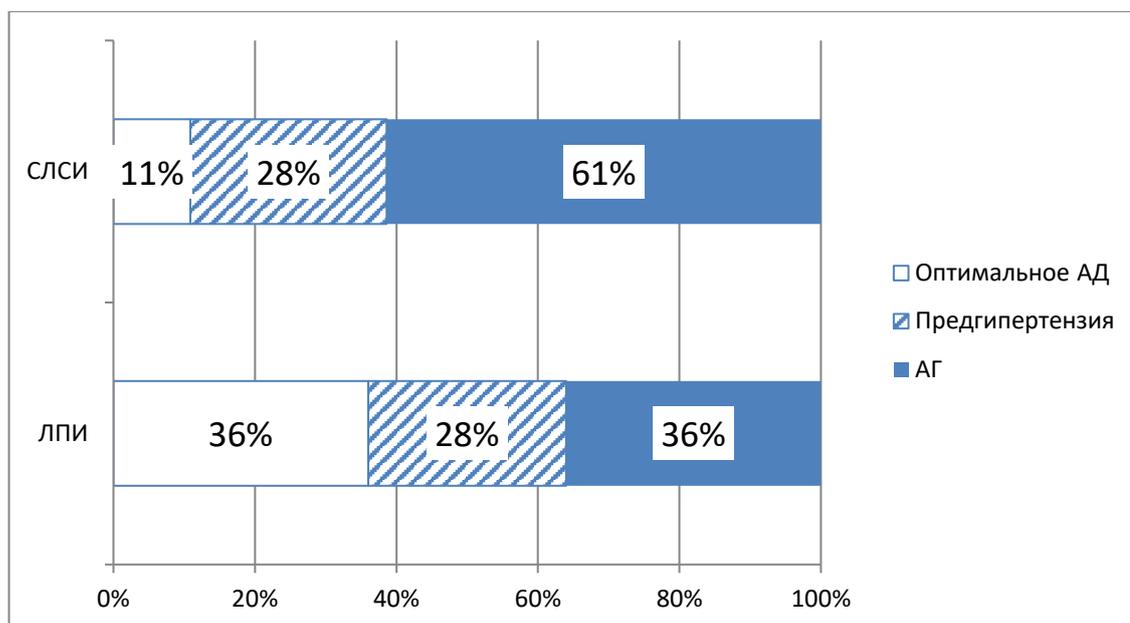


Рисунок 3 – Распространенность субклинического поражения сосудов (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс $\geq 9,0\%$ и лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9\%$) у пациентов низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений при разных уровнях артериального давления

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Сохранилась прежняя закономерность, при увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ в группах низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений значимо росла распространенность субклинического поражения сосудов только по данным СЛСИ ($p < 0,01$).

3.2.5 Ассоциации предгипертензии с субклиническим поражением сосудов и хронической болезнью почек

Были определены связи ПГ с ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), субклиническим поражением сосудов по данным кфСРПВ (Васера), ЛПИ и СЛСИ. Ранее субклиническое поражение сосудов с определением кфСРПВ (Васера) не анализировалось, т.к. данное исследование выполнено у значительно меньшего количества участников общей выборки (3623 (52%)).

В таблице 14 представлены результаты логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м², ОТ ≥ 102 см для муж. и 88 см для жен.), курение и общий холестерин >4,9 ммоль/л.

Таблица 14 – Ассоциация предгипертензии и артериальной гипертензии с субклиническим поражением сосудов и хронической болезнью почек (отношение шансов [95% доверительный интервал])

ПГ ~ пол + возраст + ИМТ ≥ 30 кг/м² + ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин + курение + общий холестерин >4,9 ммоль/л¹ + параметр

Параметр	ПГ	АГ
Пол мужской	0,34 [0,29;0,40], p<0,0001	1,03 [0,93;1,14], p= 0,55
Возраст	1,04 [1,03;1,05], p<0,0001	1,09 [1,08;1,10], p<0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	2,12 [1,77;2,54], p<0,0001	3,28 [2,96;3,65], p<0,0001
ОТ ≥ 102 см для муж. и 88 см для жен.	1,87 [1,59;2,21], p<0,0001	3,15 [2,84;3,48], p<0,0001
Курение	1,19 [1,01;1,40], p=0,03	0,68 [0,60;0,76], p<0,0001
Общий холестерин >4,9 ммоль/л ¹	1,55 [1,34;1,79], p<0,0001	2,18 [1,95;2,43], p<0,0001
Дальнейшие результаты представлены с поправкой на пол, возраст и ожирение, курение, общий холестерин >4,9 ммоль/л ¹		
кфСРПВ (Васера), м/с	1,03 [1,00;1,06], p=0,08	1,02 [1,003;1,04], p=0,22
кфСРПВ (Васера)>10 м/с	1,27 [0,96;1,67], p=0,09	1,37 [1,14;1,65], p=0,001
ЛПИ	1,34 [0,48;3,72], p=0,58	0,88 [0,43;1,82], p=0,73
ЛПИ <0,9	0,96 [0,60;1,54], p=0,85	1,38 [0,96;1,98], p=0,08
СЛСИ	1,00 [1,00;1,01], p=0,82	1,01 [1,00;1,01], p=0,26
СЛСИ ≥ 9	1,40 [0,95;2,07], p=0,09	1,83 [1,50;2,24], p<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	1,00 [1,00;1,00], p=0,72	1,003 [1,000;1,01], p=0,03
ХБП, СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	0,18 [0,01;2,26], p=0,18	1,02 [0,18;5,92], p=1,02
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; кфСРПВ(Васера) – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, определенная на аппарате Васера; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ОТ – окружность талии; ПГ – предгипертензия; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ¹ и/или гиполипидемическая терапия.		

Значимые связи ПГ с субклиническим поражением сосудов и ХБП не выявлены. АГ ассоциирована с кфСРПВ (Васера), СЛСИ и увеличивает вероятность кфСРПВ (Васера) >10 м/с на 37%, СЛСИ ≥ 9 на 83%.

3.3 ЭТАП I. Поперечное исследование выборки Санкт-Петербурга

3.3.1 Основные характеристики обследованной выборки

В анализ включены данные 1 591 участника. Среди обследованных лиц преобладали женщины (1025 (64,4%)). Выполнен анализ основных характеристик выборки (таблица 15).

Таблица 15 – Основные характеристики обследованных жителей г. Санкт-Петербурга

Параметр	Все (n=1591)	Мужчины (n=566)	Женщины (n=1025)	p (муж. против жен.)
Возраст, годы	47,02±11,57	45,31±11,79	48,00±11,36	<0,0001
Курение, n (%)	394 (24,8%)	200 (35,3%)	194 (18,9%)	<0,0001
Рост, см	168,52±9,38	177,68±6,86	163,44±6,22	NA
Масса тела, кг	77,45±16,95	86,92±15,31	72,20±15,51	NA
ИМТ, кг/м ²	27,22±5,26	27,49±4,38	27,05±5,71	0,99
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	429 (27,0%)	144 (25,4%)	285 (27,9%)	0,30
ОТ, см	89,78±14,30	95,61±12,70	86,52±14,15	NA
ОТ ≥ 102 см для муж. и 88 см для жен., n (%)	637 (40,4%)	168 (29,9%)	469 (46,2%)	<0,0001
САД, мм рт. ст.	129,20±20,04	133,64±18,47	126,72±20,54	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	79,61±11,90	82,53±11,62	77,99±11,76	<0,0001
Прием гипотензивной терапии, n (%)	408 (25,7%)	129 (22,8%)	279 (27,2%)	0,054
Общий холестерин, ммоль/л	5,44±1,16	5,30±1,09	5,50±1,18	<0,0001
Общий холестерин $>4,9$ ммоль/л ¹ , n (%)	1073 (67,9%)	367 (65,4%)	706 (69,2%)	0,122

Параметр	Все (n=1591)	Мужчины (n=566)	Женщины (n=1025)	p (муж. против жен.)
ЛПНП, ммоль/л	3,44±1,01	3,44±0,96	3,43±1,03	0,95
ЛПНП >3,0 ммоль/л ¹ , n (%)	1066 (67,5%)	389 (69,3%)	677 (66,4%)	0,239
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,35	1,19±0,29	1,46±0,34	NA
ЛПВП < 1,0 для муж. и 1,2 ммоль/л для жен. ¹ , n (%)	441 (28,2%)	161 (29,2%)	280 (27,6%)	0,514
Триглицериды, ммоль/л	1,12 [0,81;1,64]	1,24 [0,89;1,82]	1,06[0,77;1,55]	<0,0001
Триглицериды >1,7 ммоль/л ¹ , n (%)	414 (26,4%)	174 (31,5%)	240 (23,6%)	0,001
Прием статинов, n (%)	75 (4,8%)	22 (4,0%)	53 (5,2%)	0,27
Глюкоза, ммоль/л	5,22±1,10	5,35±1,05	5,14±1,08	<0,0001
Глюкоза плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л, n (%) ²	254 (16,0%)	124 (22,0%)	130 (12,7%)	<0,0001
Глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л, n (%) ²	81 (5,1%)	34 (6,0%)	47 (4,6%)	0,216
Сахарный диабет, n (%) ³	117 (7,4%)	41 (7,3%)	76 (7,5%)	0,89
Креатинин, ммоль/л	67,09±11,27	75,83±12,21	62,27±7,08	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	102,08±12,89	105,92±13,75	99,98±11,92	<0,0001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	5 (0,3%)	3 (0,5%)	2 (0,1%)	0,25
ИМ в анамнезе, n (%)	20 (1,3%)	10 (1,8%)	10 (1,0%)	0,175
ОНМК в анамнезе, n (%)	27 (1,7%)	14 (2,5%)	13 (1,3%)	0,075

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений; NA (Not Applicable) – нецелесообразность сравнения данных; ¹ и/или гиполипидемическая терапия; ² пациенты с СД исключены; ³ глюкоза крови ≥7,1 ммоль/л и/или гипогликемическая терапия.

Жительницы г. Санкт-Петербурга по сравнению с мужчинами были значимо старше, в 2 раза реже курили, у них регистрировались ниже уровни САД, ДАД, глюкозы плазмы и ниже распространенность гипергликемии по критерию ≥5,6 ммоль/л. Среди женщин определялся значимо выше уровень ОХ, но ниже уровень триглицеридов и распространенность гипертриглицеридемии по

сравнению с мужчинами. У участниц значимо чаще диагностировалось абдоминальное ожирение по критерию $OT \geq 88$ см, распространенность ожирения по $ИМТ \geq 30$ $кг/м^2$ статистически значимо не различалась по сравнению с мужчинами. Распространенность почечной дисфункции значимо не различалась.

3.3.2 Кардиометаболические и гормональные характеристики обследованной выборки с учетом гендерных особенностей

В популяционной выборке г. Санкт-Петербурга выполнено более углубленное фенотипирование по кардиометаболическим и гормональным характеристикам по сравнению с остальными регионами. Данные кардиометаболических и гормональных показателей, обследованных в зависимости от половой принадлежности, представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Кардиометаболические и гормональные характеристики обследованных в зависимости от пола

Параметр	Все (n=1591)	Мужчины (n=566)	Женщины (n=1025)	p (муж. против жен.)
Альбуминурия, мг/л	6,31 [3,52;11,13]	6,47 [3,84;11,19]	6,15 [3,11;11,10]	0,33
Альбуминурия >30 мг/л, n (%)	98 (6,3%)	39 (7,0%)	59 (5,9%)	0,376
СРБ, мг/л	0,95 [0,40;2,24]	0,94 [0,44;2,14]	0,96 [0,38;2,31]	0,858
СРБ> 1 мг/л, n (%)	721 (48%)	250 (46,9%)	471 (48,6%)	0,54
СРБ> 2 мг/л, n (%)	420 (27,9%)	143 (26,8%)	277 (28,6%)	0,475
СРБ>3 мг/л, n (%)	271 (18%)	90 (16,9%)	181 (18,7%)	0,401
Инсулин, пмоль/л	60,00 [42,2;92,9]	65,05 [43,10;98,30]	58,20 [41,90;89,0]	0,011
Инсулин <17,8 пмоль/л, n (%)	27 (1,7%)	12 (2,1%)	15 (1,5%)	0,418
Инсулин >173,0 пмоль/л, n (%)	99 (6,3%)	42 (7,5%)	57 (5,6%)	0,159
НОМА-IR	1,97 [1,31;3,22]	2,23 [1,40;3,46]	1,87 [1,26;3,05]	<0,0001
НОМА-IR> 2,7, n (%)	519 (33,0%)	213 (38,0%)	306 (30,2%)	0,002
НОМА-IR>2,9, n (%)	467 (29,7%)	190 (33,9%)	277 (27,3%)	0,008
ТТГ, мкМЕ/л	2,06 [1,45;2,93]	1,90 [1,34;2,68]	2,20 [1,51;3,16]	<0,0001
ТТГ <0,4 мкМЕ/л, n (%)	18 (1,1%)	1 (0,2%)	17 (1,7%)	0,005
ТТГ >4,0 мкМЕ/л, n	180 (11,4%)	38 (6,7%)	142 (13,9%)	<0,0001

(%)				
Кортизол, нмоль/л	491,60 [379,70;620,70]	526,65 [404,9;636,3]	470,90 [364,60;607,20]	<0,0001
Кортизол <171 нмоль/л, n (%)	18 (1,1%)	5 (0,9%)	13 (1,3%)	0,623
Кортизол >536 нмоль/л, n (%)	634 (40,2%)	263 (46,8%)	371 (36,5%)	<0,0001
NT-ПНП, пг/мл	41,88 [24,77;70,94]	28,54 [16,1;50,97]	47,32 [31,12;80,47]	<0,0001
NT-ПНП > 125 пг/мл, n (%)	142 (9,0%)	40 (7,1%)	102 (10,1%)	0,054
NT-ПНП > 300 пг/мл, n (%)	24 (1,5%)	12 (2,1%)	12 (1,2%)	0,141
Лептин, нг/мл	12,55 [5,57;24,14]	5,35 [2,75;10,31]	17,88 [9,58;32,97]	<0,0001
Адипонектин, мг/л	9,23 [5,73;15,17]	6,84 [4,70;11,64]	10,87 [6,85;17,33]	<0,0001
Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ТТГ – тиреотропный гормон; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; NT-ПНП – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.				

У жителей г. Санкт-Петербурга мужского пола по сравнению с женским значимо чаще зарегистрирован более высокий уровень инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-

IR и распространенность инсулинорезистентности по критериям НОМА-IR>2,7 и НОМА-IR>2,9.

Уровень ТТГ значимо выше определялся у женщин, а также нарушения функции щитовидной железы с пороговыми уровнями ТТГ<0,4 мМЕ/л и ТТГ >4,0 мкМЕ/л. Для мужчин был характерен значимо более высокий уровень кортизола и распространенность кортизола>536 нмоль/л. У петербурженков регистрировались значимо выше уровни NT-ПНП, лептина и адипонектина.

Для кардиометаболического и гормонального профилей характерны половые особенности, поэтому показатели при разных уровнях АД рассчитаны отдельно для двух гендерных групп. Данные мужчин представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Профиль кардиометаболических и гормональных факторов при разных уровнях артериального давления у мужчин (566 человек)

Параметр	Оптимальное АД (1), n=90	Предгипертензия (2), n=216	АГ (3), n=259	P
Альбуминурия, мг/л	5,57 [3,00;8,45]	6,33 [4,00;10,05]	7,34 [4,33;13,86]	0,091

Параметр	Оптимальное АД (1), n=90	Предгипертензия (2), n=216	АГ (3), n=259	P
Альбуминурия >30 мг/л, n (%)	2 (2,2%)	11 (5,2%)	25 (10,0%)	0,021 1 против 2 p=0,61 1 против 3 p=0,12 2 против 3 p=0,38
СРБ, мг/л	0,58 [0,32;1,08]	0,87 [0,39;1,87]	1,20 [0,59;2,77]	<2,77мг 1 против 2 p=0,022 1 против 3 p< проти 2 против 3 p=0,005
СРБ> 1 мг/л, n (%)	23 (26,1%)	91 (45,5%)	136 (55,7%)	<36 (55 1 против 2 p=0,009 1 против 3 p< проти 2 против 3 p=0,091
СРБ> 2 мг/л, n (%)	10 (11,4%)	46 (23,0%)	87 (35,7%)	<7 (35, 1 против 2 p=0,114 1 против 3 p< проти 2 против 3 p=0,042
СРБ> 3 мг/л, n (%)	7 (8,0%)	28 (14,0%)	55 (22,5%)	0,003 1 против 2 p=0,45 1 против 3 p=0,008 2 против 3 p=0,032
Инсулин, пмоль/л	45,30 [34,10;72,20]	59,15 [42,1;87,5]	79,70 [51,1;108,4]	<108,4н 1 против 2 p=0,007 1 против 3 p< проти 2 против 3 p<0,0001
Инсулин <17,8 пмоль/л, n (%)	4 (4,4%)	3 (1,4%)	5 (1,9%)	0,236
Инсулин >173,0 пмоль/л, n (%)	3 (3,3%)	12 (5,6%)	27 (10,5%)	0,034 1 против 2 p=0,79 1 против 3 p=0,08 2 против 3 p=0,13
НОМА-IR	1,53 [1,03;2,25]	1,93 [1,33;2,91]	2,76 [1,71;4,00]	<4,00IR 1 против 2 p=0,006 1 против 3 p< проти 2 против 3 p<0,0001
НОМА-IR > 2,7, n (%)	16 (17,8%)	66 (30,8%)	130 (50,8%)	<30 (50 1 против 2 p=0,087 1 против 3 p< проти 2 против 3 p< проти
НОМА-IR > 2,9, n (%)	15 (16,7%)	55 (25,7%)	119 (46,5%)	<19 (46 1 против 2 p=0,29 1 против 3 p< проти 2 против 3 p<0,0001
ТТГ, мМЕ/л	1,80 [1,34;2,73]	1,89 [1,49;2,67]	1,92 [1,25;2,62]	0,747
ТТГ < 0,4 мМЕ/л, n (%)	0	0	0	-
ТТГ > 4,0 мкМЕ/л, n (%)	6 (6,7%)	13 (6,0%)	19 (7,4%)	0,844
Кортизол, нмоль/л	506,15 [410,8;589,2]	515,65 [403,8;611,3]	548,4 [405,5;665,5]	0,142
Кортизол <171 нмоль/л, n (%)	0	4 (1,9%)	1 (0,4%)	0,145

Параметр	Оптимальное АД (1), n=90	Предгипертензия (2), n=216	АГ (3), n=259	P
Кортизол >536 нмоль/л, n (%)	36 (40,0%)	94 (43,9%)	133 (51,8%)	0,086
NT-ПНП, пг/мл	28,20 [14,33;44,68]	24,0 [14,83;43,41]	38,04 [19,39;70,53]	<0,54, 1 против 2 p=0,99 1 против 3 p=0,011 2 против 3 p<0,0001
NT-ПНП > 125 пг/мл, n (%)	0	6 (2,8%)	34 (13,3%)	<3,8%
NT-ПНП > 300 пг/мл, n (%)	0	2 (0,9%)	10 (3,9%)	0,025
Лептин, нг/мл	3,14 [1,45;5,60]	4,35 [2,42;9,07]	6,9 [3,9;13,0]	<3,07н, 1 против 2 p=0,002 1 против 3 p<проти 2 против 3 p<0,0001
Адипонектин, мг/л	7,49 [4,99;10,10]	6,41 [4,62;11,64]	6,97 [4,37;11,96]	0,791
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; СРБ – С-реактивный белок; ТТГ – тиреотропный гормон; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности по гомеостатической модели; NT-ПНП – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.				

Уровень СРБ значительно отличался между группами оптимального АД, ПГ и АГ. Между группами оптимального АД и ПГ распространенность повышения СРБ значительно различалась по критерию СРБ > 1 мг/л и не отличалась при более высоких пороговых уровнях СРБ > 2 мг/л, СРБ > 3 мг/л. Между группами ПГ и АГ наоборот было значимое различие распространенности при более высоких пороговых уровнях СРБ > 2 мг/л, СРБ > 3 мг/л и отсутствовало при СРБ > 1 мг/л. Уровни инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, лептина значительно различались между всеми группами по уровню АД. Инсулинорезистентность по критериям НОМА-IR > 2,7 и НОМА-IR > 2,9 значительно отличалась между группами ПГ, АГ и не различалась между ПГ и оптимальным АД. Уровень NT-ПНП значительно различался между всеми группами по уровню АД. У мужчин с оптимальным АД NT-ПНП > 125 пг/мл и NT-ПНП > 300 пг/мл не определялся, при этом между группами ПГ и АГ значительно различался по обоим критериям.

Далее выполнены расчеты по определению кардиометаболических и гормональных лабораторных фенотипов при разных уровнях АД у женщин (таблица 18).

Таблица 18 – Профиль кардиометаболических и гормональных факторов при разных уровнях артериального давления у женщин (1025 человек)

Параметр	Оптимальное АД (1), n=359	Предгипертензия (2), n=260	АГ (3), n=405	P
Альбуминурия, мг/л	6,29 [3,55;10,36]	5,35 [2,68;10,74]	6,47 [2,7;12,11]	0,039 1 против 2 p=0,329 1 против 3 p=0,078 2 против 3 p=0,06
Альбуминурия >30 мг/л, n (%)	13 (3,7%)	8 (3,2%)	38 (9,6%)	<0,0001 1 против 2 p=0,97 1 против 3 p=0,002 2 против 3 p=0,003
СРБ, мг/л	0,51 [0,28;1,29]	0,98 [0,38;2,02]	1,62 [0,72;3,58]	<3,58мг 1 против 2 p< проти 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p<0,0001
СРБ> 1 мг/л, n (%)	105 (30,7%)	120 (48,8%)	246 (64,6%)	<0,0001 1 против 2 p<0,0001 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p<0,0001
СРБ> 2 мг/л, n (%)	52 (15,2%)	63 (25,6%)	162 (42,5%)	<0,0001 1 против 2 p=0,017 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p<0,0001
СРБ> 3 мг/л, n (%)	32 (9,4%)	34 (13,8%)	115 (30,2%)	<15 (30 1 против 2 p=0,37 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p<0,0001
Инсулин, пмоль/л	47,0 [34,6;66,0]	59,8 [42,3;92,75]	72,55 [49,1;112,1]	<0,0001 1 против 2 p<0,0001 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p=0,001
Инсулин <17,8 пмоль/л, n (%)	10 (2,8%)	3 (1,2%)	2 (0,5%)	0,03 1 против 2 p=0,25 1 против 3 p=0,036 2 против 3 p=0,79
Инсулин >173,0 пмоль/л, n (%)	4 (1,1%)	14 (5,4%)	39 (9,8%)	<0,0001 1 против 2 p=0,003 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p=0,043
НОМА-IR	1,45 [1,05;2,11]	1,87 [1,27;3,21]	2,49 [1,59;4,01]	<0,0001 1 против 2 p<0,0001 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p<0,0001
НОМА-IR > 2,7, n (%)	47 (13,1%)	80 (31,0%)	178 (44,9%)	0,0001 1 против 2 p<0,0001 1 против 3 p<0,0001

Параметр	Оптимальное АД (1), n=359	Предгипертензия (2), n=260	АГ (3), n=405	P
				2 против 3 p=0,001
НОМА-IR > 2,9, n (%)	39 (10,9%)	74 (28,7%)	164 (41,4%)	<0,0001 1 против 2 p<0,0001 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p=0,001
ТТГ, мМЕ/л	2,04 [1,46;2,91]	2,16 [1,46;3,18]	2,34 [1,63;3,38]	0,013 1 против 2 p=0,46 1 против 3 p=0,014 2 против 3 p=0,163
ТТГ < 0,4 мМЕ/л, n (%)	3 (0,8%)	6 (2,3%)	8 (2,0%)	0,295
ТТГ > 4,0 мМЕ/л, n (%)	36 (10,0%)	33 (12,7%)	73 (18,3%)	0,003 1 против 2 p=0,64 1 против 3 p=0,003 2 против 3 p=0,12
Кортизол, нмоль/л	464,6 [374,6;595,9]	467,8 [357,75;610,10]	482,2 [365,9;610,99]	0,686
Кортизол <171 нмоль/л, n (%)	4 (1,1%)	2 (0,8%)	7 (1,8%)	0,514
Кортизол >536 нмоль/л, n (%)	121 (33,9%)	93 (35,8%)	156 (39,2%)	0,308
NT-ПНП, пг/мл	42,71 [29,30;65,30]	45,47 [29,74;72,96]	58,40 [34,23;98,28]	<0,0001 1 против 2 p=0,387 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p=0,001
NT-ПНП > 125 пг/мл, n (%)	21 (5,9%)	16 (6,3%)	64 (16,1%)	<0,0001 1 против 2 p=0,99 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p<0,0001
NT-ПНП > 300 пг/мл, n (%)	1 (0,3%)	2 (0,8%)	9 (2,3%)	0,033 1 против 2 p=0,85 1 против 3 p=0,04 2 против 3 p=0,23
Лептин, нг/мл	12,21 [6,66;20,51]	17,36 [9,59;35,23]	24,74 [15,21;43,33]	<0,0001 1 против 2 p<0,0001 1 против 3 p<0,0001 2 против 3 p<0,0001
Адипонектин, мг/л	11,29 [7,29;16,87]	11,24 [7,03;17,72]	10,38 [6,27;17,71]	0,353
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; СРБ – С-реактивный белок; ТТГ – тиреотропный гормон; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности по гомеостатической модели; NT-ПНП – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.				

Среди женщин распространенность микроальбуминурии с уровнем альбумина утренней порции мочи >30 мг/л значимо различалась между группами ПГ и АГ и не отличалась между группами оптимального АД и ПГ. Уровень СРБ и распространенность СРБ > 1 мг/л, СРБ > 2 мг/л значимо различалась между всеми группами в то время, как распространенность СРБ > 3 мг/л не отличалась между группами ПГ и оптимального АГ, но различалась между ПГ и АГ. Уровни инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, лептина и распространенность инсулина $>173,0$ пмоль/л, инсулинорезистентности по критериям НОМА-IR $>2,7$ и НОМА-IR $>2,9$ значимо отличались между группами оптимального АД, ПГ и АГ. Уровень NT-ПНП и распространенность NT-ПНП > 125 пг/мл значимо различались между группами ПГ, АГ и не отличались между ПГ и оптимальным АД.

3.3.3 Кардиометаболические предикторы предгипертензии

Далее методом регрессионного логистического анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м² и окружность талии (ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин) определены ассоциации ПГ и АГ (по сравнению с оптимальным АД) с кардиометаболическими факторами риска (таблица 19).

Таблица 19 – Анализ кардиометаболических маркеров при предгипертензии и артериальной гипертензии в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга (1600 человек) (отношение шансов [95% доверительный интервал])

ПГ ~ пол + возраст + ИМТ ≥ 30 кг/м² + ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин + параметр

Параметр	Предгипертензия	АГ
Пол мужской	3,31 [2,47;4,44], p<0,0001	1,29 [1,05;1,59], p=0,015
Возраст	1,03 [1,02;1,05], p<0,0001	1,10 [1,08;1,11], p<0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	2,47 [1,70;3,60], p<0,0001	3,67 [2,91;4,64], p<0,0001
ОТ ≥ 102 см для муж. и 88 см для жен.	2,12 [1,56;2,88], p<0,0001	4,24 [3,42;5,25], p<0,0001
с поправкой на пол, возраст, ожирение по критерию ИМТ и ОТ		
Альбуминурия >30 мг/л	1,20 [0,56;2,58], p=0,63	2,82 [1,68;4,74], p<0,0001
СРБ > 1 мг/л	1,54 [1,12;2,13], p=0,008	1,26 [0,98;1,64], p=0,08

Параметр	Предгипертензия	АГ
СРБ > 2 мг/л	1,37 [0,93;2,02], p=0,117	1,43 [1,09;1,89], p=0,01
СРБ > 3 мг/л	1,17 [0,72;1,89], p=0,53	1,72 [1,25;2,28], p=0,001
ТТГ < 0,4 мМЕ/л	3,58 [0,86;14,96], p=0,08	1,69 [0,55;5,19], p=0,36
ТТГ > 4,0 мМЕ/л	1,09 [0,68;1,75], p=0,73	1,39 [0,96;2,00], p=0,08
Кортизол < 171 нмоль/л	1,17 [0,29;4,70], p=0,82	1,20 [0,40;3,64], p=0,74
Кортизол > 536 нмоль/л	1,22 [0,91;1,64], p=0,178	1,59 [1,25;2,03], p<0,0001
НТ-ПНП > 125 пг/мл	1,03 [0,53;2,01], p=0,94	2,05 [1,32;3,20], p=0,002
НТ-ПНП > 300 пг/мл	1,80 [0,18;18,48], p=0,62	1,57 [0,53;4,60], p=0,42
Инсулин < 17,8 пмоль/л	0,42 [0,14;1,20], p=0,105	0,57 [0,20;1,58], p=0,28
Инсулин > 173,0 пмоль/л	2,99 [1,22;7,36], p=0,02	2,14 [1,30;3,54], p=0,003
НОМА-IR > 2,7	2,13 [1,45;3,13], p<0,0001	1,84 [1,40;2,42], p<0,0001
НОМА-IR > 2,9	2,12 [1,42;3,19], p<0,0001	1,83 [1,39;2,42], p<0,0001
с поправкой на пол, возраст, ожирение по критерию ИМТ, ОТ и наличие сахарного диабета 2 типа		
Инсулин < 17,8 пмоль/л	0,41 [0,14;1,19], p=0,10	0,53 [0,18;1,53], p=0,24
Инсулин > 173,0 пмоль/л	2,89 [1,17;7,13], p=0,022	1,92 [1,14;3,21], p=0,014
НОМА-IR > 2,7	2,04 [1,35;3,09], p=0,001	1,72 [1,30;2,27], p<0,0001
НОМА-IR > 2,9	2,05 [1,39;3,03], p<0,0001	1,69 [1,27;2,26], p<0,0001
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; СРБ – С-реактивный белок; ТТГ – тиреотропный гормон; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности по гомеостатической модели; НТ-ПНП – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.		

Определена связь ПГ с уровнем СРБ > 1 мг/л и ее отсутствие при менее строгих критериях повышения СРБ > 2 мг/л и > 3 мг/л. Это, вероятно, объясняется тем, что 73% измерений уровня СРБ при ПГ были менее 2 мг/л в обследованной выборке жителей г. Санкт-Петербурга (рисунок 4).

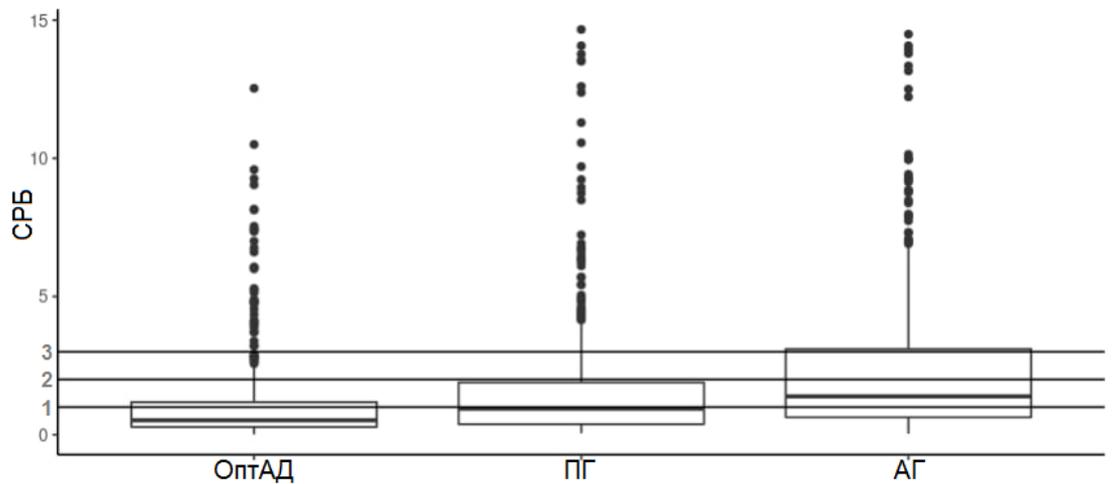


Рисунок 4 – Распределение С-реактивного белка в зависимости от уровня артериального давления у жителей г. Санкт-Петербурга

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; Опт.АД – оптимальное артериальное давление; ПГ – предгипертензия; СРБ – С-реактивный белок.

Также ПГ ассоциирована с уровнями инсулина $>173,0$ пмоль/л, НОМА-IR $>2,7$, НОМА-IR $>2,9$. АГ ассоциирована с уровнями альбумина утренней мочи >30 мг/л, СРБ > 2 мг/л, СРБ > 3 мг/л, инсулином $>173,0$ пмоль/л, НОМА-IR $>2,7$, НОМА-IR $>2,9$, ТТГ $>4,0$ мкМЕ/л, кортизолом >536 нмоль/л, NT-ПНП > 125 пг/мл. Добавление поправки на наличие СД 2 типа сохраняет ассоциации ПГ с уровнями инсулина $>173,0$ пмоль/л, НОМА-IR $>2,7$ и НОМА-IR $>2,9$ статистически значимыми.

По данным регрессионных коэффициентов гиперинсулинемия увеличивает вероятность ПГ почти в 3 раза, а инсулинорезистентность по критериям как НОМА-IR $>2,7$, так и НОМА-IR $>2,9$ повышает вероятность ПГ в 2 раза.

3.4 ЭТАП II. Проспективное наблюдение за период 2012-2019 гг. за выборкой жителей 10 регионов

3.4.1 Анализ сердечно-сосудистой смертности в обследованной когорте за период 2012-2019 гг.

В 2018-2019 гг. собраны данные о жизненном статусе 13 216 жителей 10 регионов РФ (Вологда, Воронеж, Владивосток, Иваново, Кемерово, Красноярск, Оренбург, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург). Период наблюдения составил 6,5 [5,4; 6,8] лет в течение 2012-2019 гг.

Для анализа были пригодны данные 12 919 участников, медиана возраста была равна 52 [45; 58] годам. Среди обследованных лиц преобладали женщины (8 189 (63,40 %)).

В возрасте младше 35 лет не были зарегистрированы ССЗ и фатальные исходы. В таблице 20 представлен анализ сердечно-сосудистой смертности в обследованной когорте за период 2012-2019 гг. Смертность от ССЗ включает смертность от ИБС и ОНМК, а также смертность от других ССЗ («другие ССЗ» – это все заболевания из класса болезней системы кровообращения по МКБ-10, за исключением острой и хронической ИБС (ИМ, атеросклеротического поражения сосудов сердца) и ОНМК).

Таблица 20 – Анализ сердечно-сосудистой смертности в обследованной популяции

Причина смертности	Всего 2012-2019, n (%)	2012-2013, n (%)	2014-2015, n (%)	2016-2017, n (%)	2018-2019 n (%)
Все					
Смертность от ССЗ	122 (0,94 %)	11 (0,09 %)	34 (0,26 %)	33 (0,26 %)	44 (0,35 %)
Смертность от ИБС	69 (0,53 %)	6 (0,05 %)	26 (0,2 %)	19 (0,15 %)	18 (0,14 %)
Смертность от ОНМК	35 (0,27 %)	3 (0,02 %)	3 (0,02 %)	9 (0,07 %)	20 (0,16 %)
Мужчины					

Причина смертности	Всего 2012-2019, n (%)	2012-2013, n (%)	2014-2015, n (%)	2016-2017, n (%)	2018-2019 n (%)
Смертность от ССЗ	78 (1,65 %)	8 (0,17 %)	25 (0,53 %)	18 (0,39 %)	27 (0,59 %)
Смертность от ИБС	47 (0,99 %)	5 (0,11 %)	20 (0,42 %)	13 (0,28 %)	9 (0,2 %)
Смертность от ОНМК	18 (0,38 %)	2 (0,04 %)	1 (0,02 %)	1 (0,02 %)	14 (0,3 %)
Женщины					
Смертность от ССЗ	44 (0,54 %)	3 (0,04 %)	9 (0,11 %)	15 (0,18 %)	17 (0,21 %)
Смертность от ИБС	22 (0,27 %)	1 (0,01 %)	6 (0,07 %)	6 (0,07 %)	9 (0,11 %)
Смертность от ОНМК	17 (0,21 %)	1 (0,01 %)	2 (0,02 %)	8 (0,1 %)	6 (0,07 %)
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.					

Как в общей популяции, так и в группах по полу преобладала смертность от ИБС, которая была в 3 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами. В общей популяции смертность от ОНМК увеличивалась с течением времени от 2012 г к 2019 г, в то время как максимальная смертность от ИБС была зарегистрирована в 2014-2015 гг.

3.4.2 Анализ фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в обследованной когорте за 2012-2019 гг. в зависимости от уровня артериального давления

Распространенность оптимального АД составила 1 884 (14,5%), ПГ- 4 811 (37,3%), АГ- 6 224 (48,2%).

Были построены кривые Каплана-Мейера, отражающие фатальные и нефатальные случаи инфаркта миокарда в зависимости от уровня АД в общей популяции (рисунок 5).

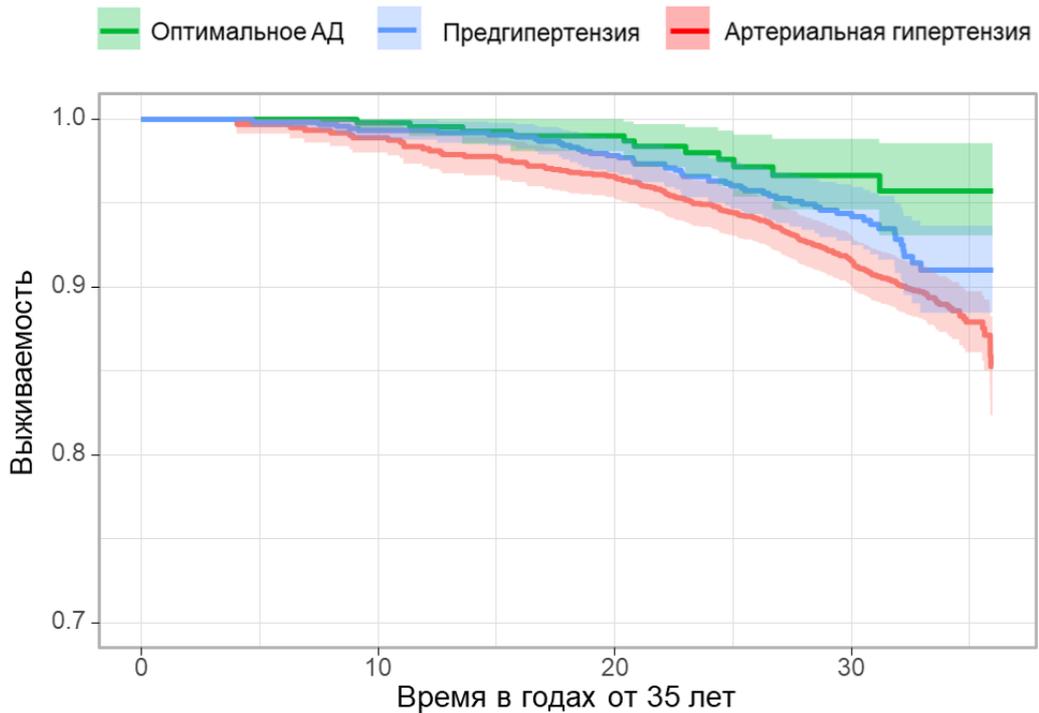


Рисунок 5 – Кривые Каплана-Мейера для фатального и нефатального инфаркта миокарда в зависимости от уровня артериального давления в общей популяции (оптимальное артериальное давление, предгипертензия, артериальная гипертензия)

За период наблюдения 11 (0,6%) участников с оптимальным АД перенесли ИМ или умерли от него, с ПГ - 45 (0,9%), с АГ - 160 (2,7%).

Методом регрессии Кокса была оценена вероятность развития фатального и нефатального ИМ в общей группе в зависимости от уровня АД (ОР (95%ДИ)): оптимальное АД против ПГ (1,92 (1,0–3,69), $p=0,05$) и оптимальное АД против АГ (2,75 (1,48–5,1), $p=0,001$). В обследованной популяции наличие ПГ в 1,9 раза повышает вероятность развития ИМ с пограничной статистической значимостью ($p=0,05$) по сравнению с оптимальным АД, наличие АГ – в 2,8 раза ($p=0,001$).

Построены кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в зависимости от уровня АД для мужчин (рисунок 6).

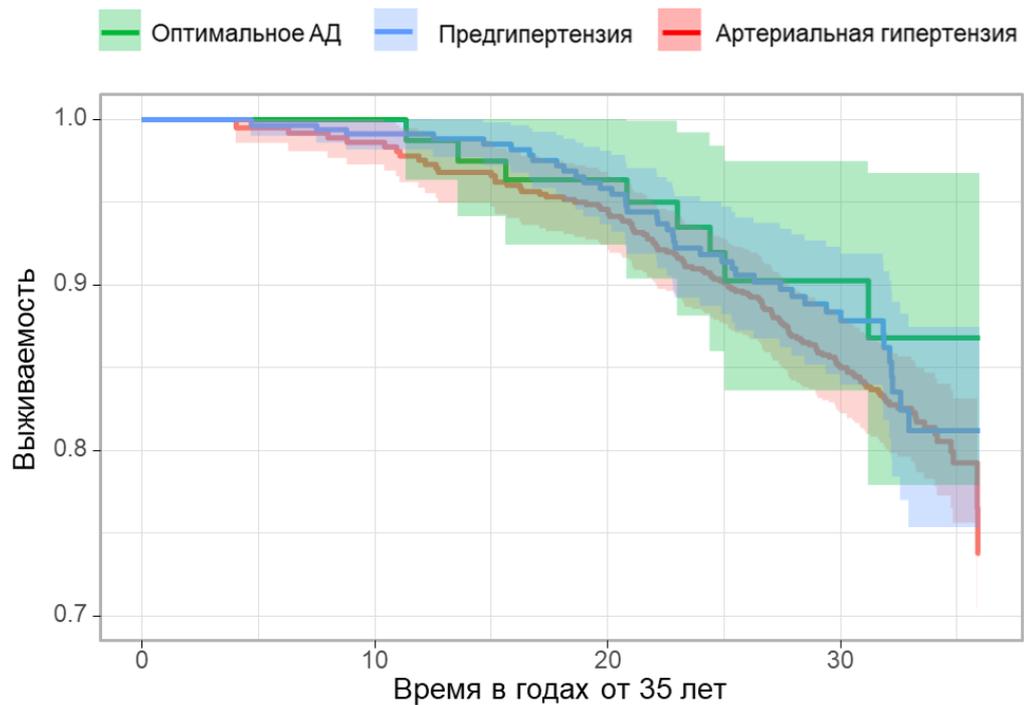


Рисунок 6 – Кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в зависимости от уровня артериального давления (оптимальное артериальное давление, предгипертензия, артериальная гипертензия) среди мужчин обследованной когорты

Методом регрессии Кокса была оценена вероятность развития фатального и нефатального ИМ среди мужчин в зависимости от уровня АД (ОР (95%ДИ)): оптимальное АД против ПГ (1,21 (0,56–2,59), $p=0,626$) и оптимальное АД против АГ (1,43 (0,7–2,95), $p=0,328$). Статистически значимые ассоциации ПГ и АГ с фатальными и нефатальными ИМ у мужчин не выявлены.

Построены кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в зависимости от уровня АД для женщин (рисунок 7).

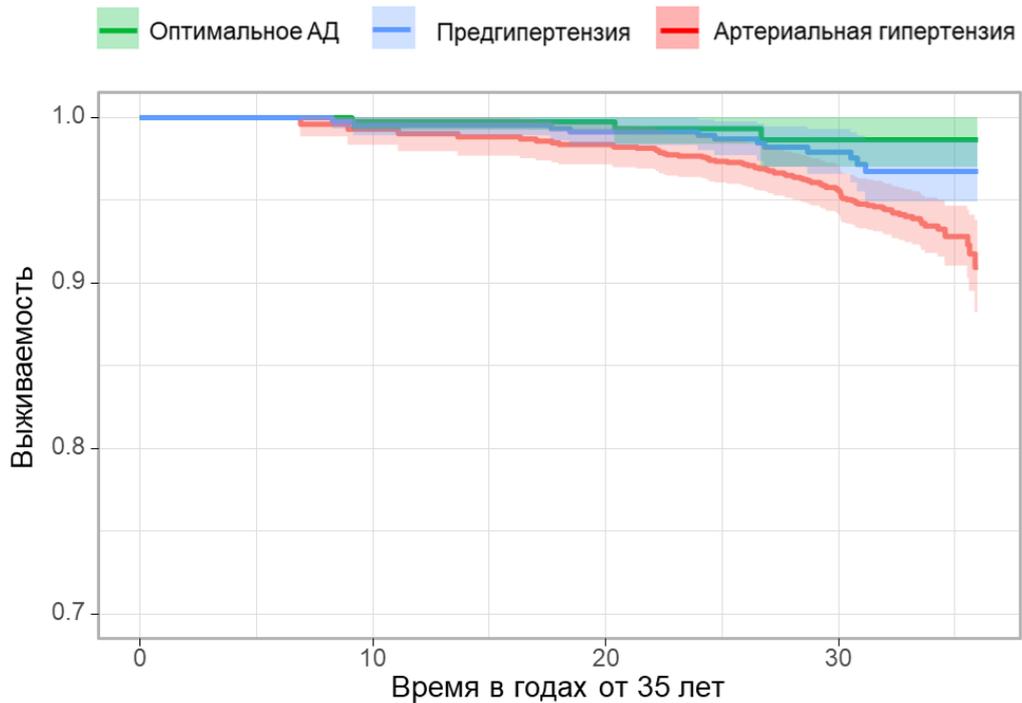


Рисунок 7 – Кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в зависимости от уровня артериального давления (оптимальное артериальное давление, предгипертензия, артериальная гипертензия) среди женщин обследованной когорты

Методом регрессии Кокса была оценена вероятность развития фатального и нефатального ИМ среди женщин в зависимости от уровня АД (ОР (95%ДИ)): оптимальное АД против ПГ (2,02 (0,57–7,2), $p = 0,279$) и оптимальное АД против АГ (4,54 (1,39–14,77), $p = 0,012$).

Статистически значимые ассоциации ПГ с фатальными и нефатальными ИМ у женщин не выявлены в то время, как наличие АГ повышает вероятность ИМ в 4,5 раза ($p = 0,012$) по сравнению с оптимальным АД.

3.4.3 Анализ фатальных и нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения за 2012-2019 гг. в зависимости от уровня артериального давления

Построены кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных ОНМК в зависимости от уровня АД в обследованной когорте (рисунок 8).

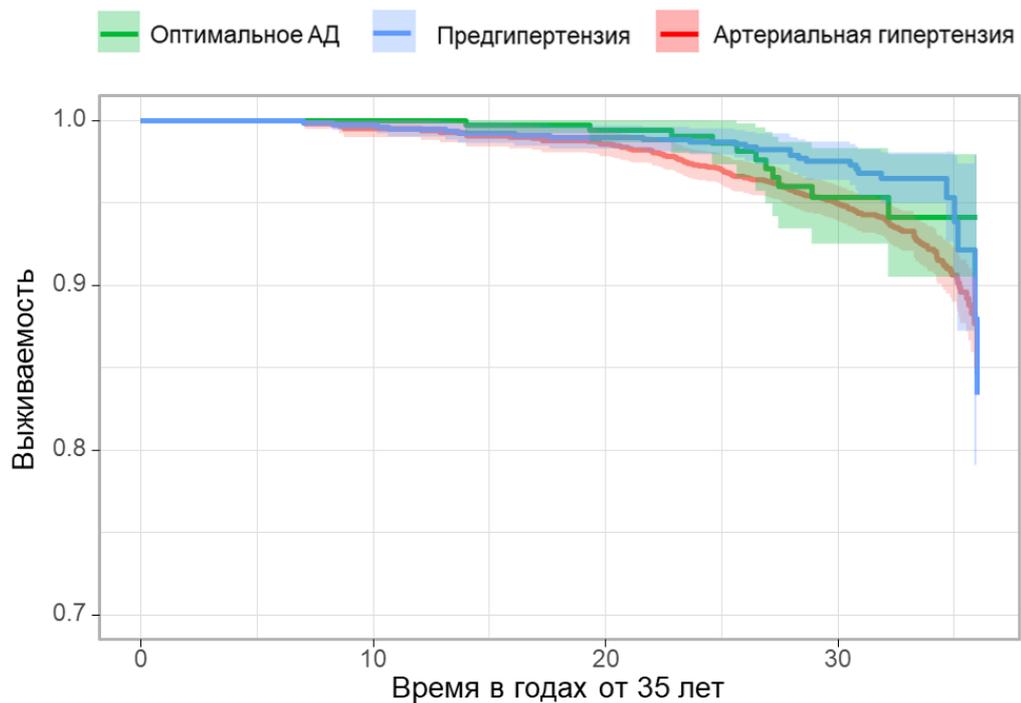


Рисунок 8 – Кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения в зависимости от уровня артериального давления (оптимальное артериальное давление, предгипертензия, артериальная гипертензия) в общей популяции

Методом регрессии Кокса была оценена вероятность развития фатального и нефатального ОНМК для общей популяции в зависимости от уровня АД (ОР (95%ДИ)): оптимальное АД против ПГ (0,89 (0,44–1,8), $p = 0,742$) и оптимальное АД против АГ (1,61 (0,86–3,01), $p = 0,137$).

Статистически значимые ассоциации ПГ и АГ с фатальными и нефатальными ОНМК в общей популяции не выявлены.

Построены кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных ОНМК в зависимости от уровня АД для мужчин (рисунок 9).

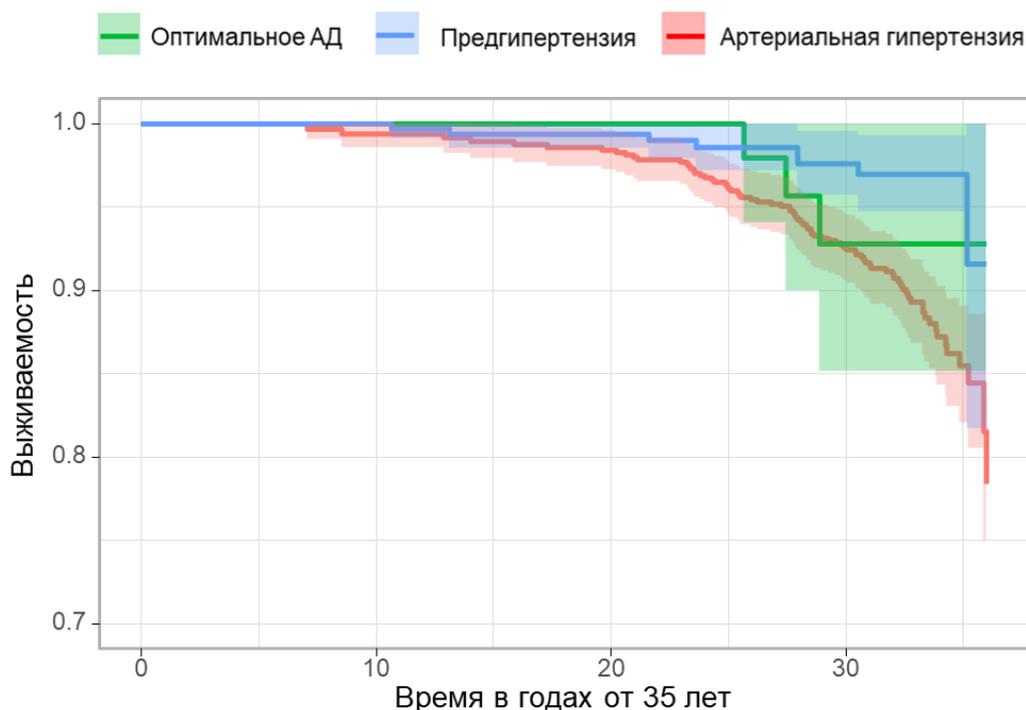


Рисунок 9 – Кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения в зависимости от уровня артериального давления (оптимальное артериальное давление, предгипертензия, артериальная гипертензия) среди мужчин

Методом регрессии Кокса была оценена вероятность развития фатального и нефатального ОНМК для мужчин в зависимости от уровня АД (ОР (95%ДИ)): оптимальное АД против ПГ (0,6 (0,16–2,26), $p = 0,449$) и оптимальное АД против АГ (1,8 (0,56–5,78), $p = 0,320$).

Статистически значимые ассоциации ПГ и АГ с фатальными и нефатальными ОНМК у мужчин не выявлены.

Построены кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных ОНМК в зависимости от уровня АД для женщин (рисунок 10).

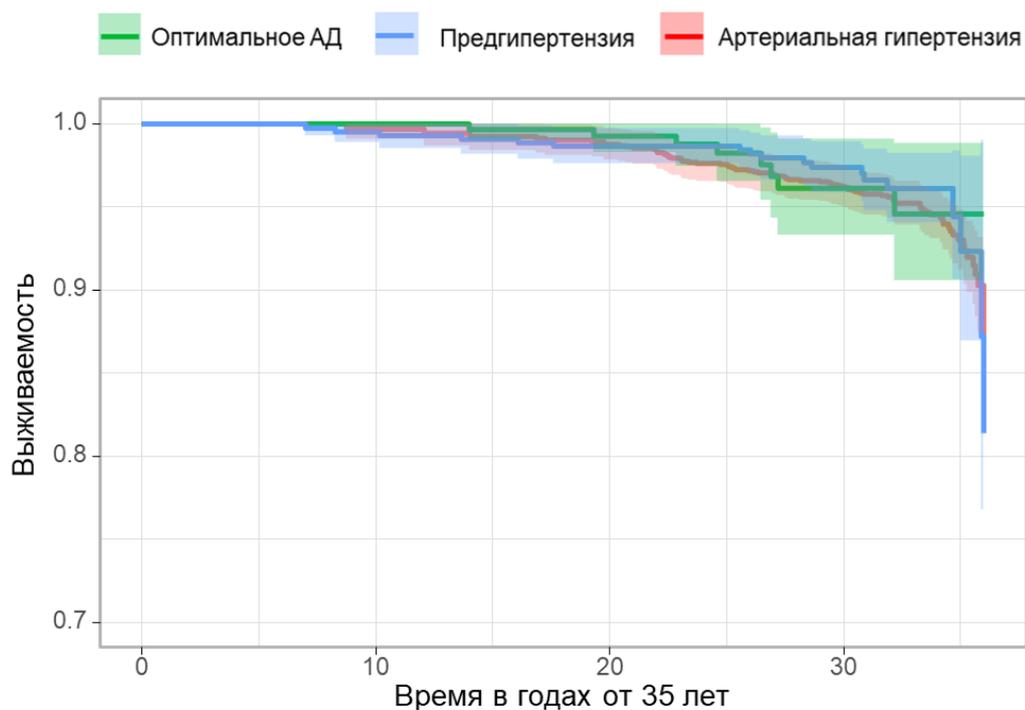


Рисунок 10 – Кривые Каплана-Мейера для фатальных и нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения в зависимости от уровня артериального давления (оптимальное артериальное давление, предгипертензия, артериальная гипертензия) среди женщин

Методом регрессии Кокса была оценена вероятность развития фатального и нефатального ОНМК для женщин в зависимости от уровня АД (ОР (95%ДИ)): оптимальное АД против ПГ (1,04 (0,45–2,41), $p = 0,924$) и оптимальное АД против АГ (1,33 (0,63–2,84), $p = 0,454$).

Статистически значимые ассоциации ПГ и АГ с фатальными и нефатальными ОНМК у женщин не выявлены.

3.4.4 Анализ влияния уровня артериального давления на конечные точки

Далее проведена оценка вклада уровня АД в заболеваемость ИМ и ОНМК, смертность от ССЗ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 21). Сравнение кривых выживаемости лог-ранговым критерием с поправкой Холма для множественных сравнений. Уровень значимости для всех

проверяемых гипотез равный 0,05. Во всех моделях применена поправка на регионы с помощью переменных-индикаторов.

ПГ наиболее интересна в аспекте первичной профилактики ССЗ и смертности от ССЗ, поэтому участники с ИМ/ОНМК/ИБС в анамнезе исключены. В анализ включены данные 7 603 человек.

Таблица 21 – Влияние уровня артериального давления на конечные точки (7603 человек)

Артериальное давление	Однофакторная ОР (95% ДИ)	С поправкой на пол ОР (95% ДИ)	С поправкой на пол, возраст ОР (95% ДИ)	С поправкой на пол, возраст, ожирение ¹ ОР (95% ДИ)
смертность от ССЗ, n=40 (0,53 %)				
Оптимальное АД	1 (референс)	1 (референс)	1 (референс)	1 (референс)
Предгипертензия	0,66 (0,23 1,86) 0,431	0,52 (0,18 1,48) 0,221	0,44 (0,16 1,26) 0,128	0,42 (0,15 1,20) 0,106
АГ	2,40 (0,97 5,92) 0,058	1,74 (0,69 4,37) 0,240	1,18 (0,47 3,01) 0,722	1,05 (0,41 2,70) 0,921
ИМ нефатальный+ ОНМК нефатальное + смертность от ССЗ, n=156 (2,05 %)				
Оптимальное АД	1 (референс)	1 (референс)	1 (референс)	1 (референс)
Предгипертензия	1,48 (0,88 2,49) 0,141	1,21 (0,71 2,05) 0,483	1,00 (0,59 1,69) 0,990	0,99 (0,58 1,69) 0,979
АГ	2,79 (1,68 4,62) <0,001	2,08 (1,24 3,49) 0,005	1,36 (0,81 2,30) 0,245	1,35 (0,80 2,30) 0,263
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДИ – доверительные интервалы; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОР – относительный риск; САД – систолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ¹ критерии ожирения: ИМТ ≥ 30 кг/м ² и/или окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин.				

Статистические значимые связи ПГ с конечными точками (ИМ нефатальный, ОНМК нефатальное, смертность от ССЗ) не выявлены по данным модели пропорциональных рисков Кокса.

3.4.5 Анализ риска инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении систолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст.

Далее, построена модель Кокса, продемонстрировавшая увеличение риска сердечно-сосудистой смертности на 18% и увеличение суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 11% при росте САД на каждые 10 мм рт. ст. (таблица 22).

Таблица 22 – Анализ риска инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний с поправкой на пол, возраст и ожирение при увеличении систолического артериального давления кратно 10 мм рт. ст. (7 603 человек)

Кратность увеличения давления	Однофакторная ОР (95% ДИ)	С поправкой на пол ОР (95% ДИ)	С поправкой на пол, возраст ОР (95% ДИ)	С поправкой на пол, возраст, ожирение ОР (95% ДИ)
смертность от ССЗ, n=40 (0,53 %)				
+10 мм рт.ст.	1,34 (1,18 1,54) <0,001	1,30 (1,13 1,49) <0,001	1,20 (1,04 1,39) 0,013	1,18 (1,02 1,37) 0,030
ИМ нефатальный+ ОНМК нефатальное + смертность от ССЗ, n=156 (2,05 %)				
+10 мм рт.ст.	1,26 (1,17 1,35) <0,001	1,21 (1,12 1,31) <0,001	1,11 (1,03 1,20) 0,009	1,11 (1,03 1,21) 0,010
Примечание: ДИ – доверительные интервалы; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОР – относительный риск; САД – систолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ¹ критерии ожирения: ИМТ ≥ 30 кг/м ² и/или окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин.				

У респондента с САД 120 мм рт. ст. будет регистрироваться риск на 18% выше, чем у участника с САД 110 мм рт. ст., сопоставимого по остальным параметрам. А респондент с САД 115 мм рт. ст. будет иметь риск на 18% выше, чем участник с САД 105 мм рт. ст., сопоставимый по остальным параметрам и т.д.

3.5 ЭТАП II. Проспективное наблюдение за выборкой г. Санкт-Петербурга с повторным лабораторно-инструментальным обследованием в 2018-2019 гг.

3.5.1 Динамика уровня артериального давления в обследованной выборке

В 2018-2019 гг. были выбраны случайным образом 135 участников для повторного обследования. Из 135 приглашенных в 2012-2013 гг. у 47 респондентов (34,9%) регистрировалось оптимальное АД, у 88 (65,1%) - ПГ. На повторном визите 2018-2019 гг. из 47 человек с оптимальным АД 24 (51%, $\Delta\text{САД}=2$ мм рт. ст., $\Delta\text{ДАД}=2,46$ мм рт. ст.) сохранили оптимальное АД, у 16 (34%, $\Delta\text{САД} = 12,1$ мм рт. ст., $\Delta\text{ДАД} = 6,66$ мм рт. ст.) была определена ПГ и у 7 (15%, $\Delta\text{САД} = 16,7$ мм рт. ст., $\Delta\text{ДАД} = 11,1$ мм рт. ст.) была диагностирована АГ. Из 88 участников с ПГ 28 (32%, $\Delta\text{САД} = 2$ мм рт. ст., $\Delta\text{ДАД} = 3,5$ мм рт. ст.) сохранили ПГ, у 45 (51%, $\Delta\text{САД} = 14,9$ мм рт. ст., $\Delta\text{ДАД} = 7,4$ мм рт. ст.) развилась АГ и 15 (17%, $\Delta\text{САД} = -15,4$ мм рт. ст., $\Delta\text{ДАД} = -8,2$ мм рт. ст.) человек изменили фенотип на оптимальное АД (рисунок 11).

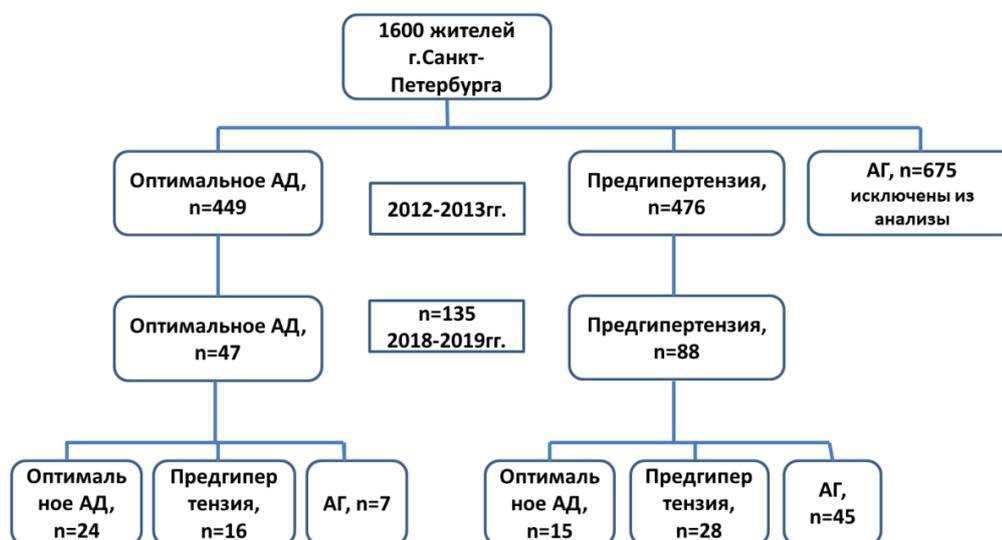


Рисунок 11 – Динамика уровня артериального давления у жителей г. Санкт-Петербурга при проспективном наблюдении

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление.

Важно отметить, что участники исследования с оптимальным АД и ПГ на первом визите в 2012-2013 гг. не получали дополнительные рекомендации по коррекции АД. Респондентам с гиподинамией, ожирением, дислипидемией рекомендовали отказ от курения, коррекцию пищевых привычек, увеличение двигательной активности, но при обследовании в 2018-2019 гг. не были выявлены значимые изменения в образе жизни (физическая активность, курение, потребление соли, фруктов и овощей).

3.5.2 Полигенный риск артериальной гипертензии в группах с разной траекторией изменения уровня артериального давления

Для каждого человека вычислен полигенный риск АГ по данным исследования GWAS биобанка Финляндии (рисунок 12).

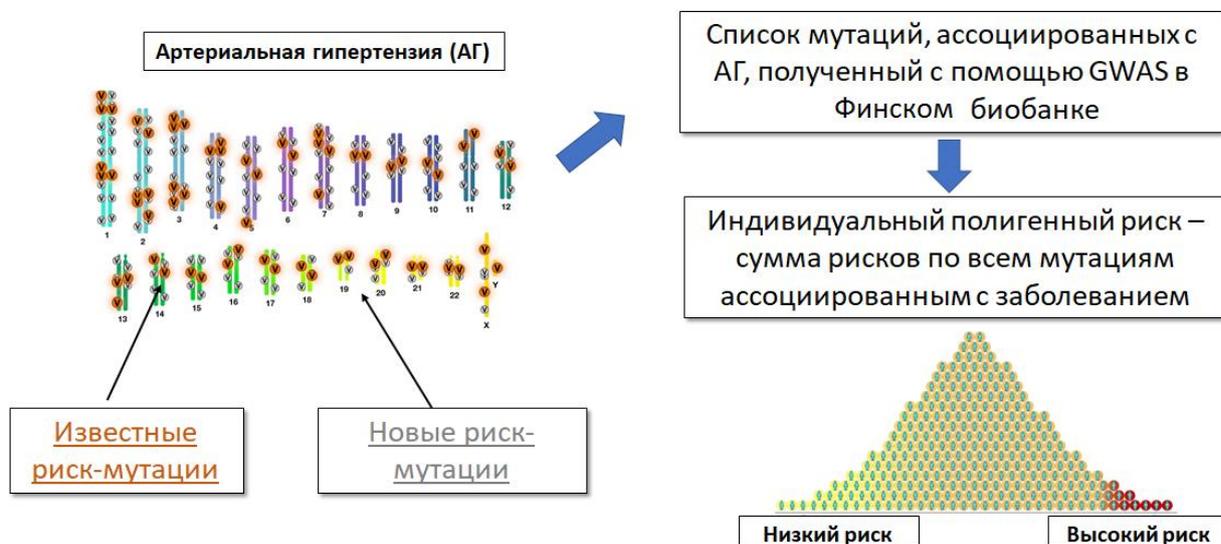


Рисунок 12 – Определение индивидуального полигенного риска

Для включения оптимального количества ОНП в модель расчета индивидуальных полигенных рисков АГ в российской популяции проанализированы результаты трех исследований генетики АГ биобанка

Финляндии (finngen_R7_I9_HYPERTENSION, finngen_R7_I9_HYPTENS и finngen_R7_I9_HYPTENSESS). Каждый из трех полногеномных поисков включал подбор ассоциированных с АГ ОНП, эффективно разделяющих 1518 жителей Санкт-Петербурга, обследованных в 2012-2013гг., на группы оптимального АД, ПГ и АГ. Наиболее значимы для описания дисперсии в фенотипах АД результаты полногеномного поиска ассоциаций АГ finngen_R7_I9_HYPERTENSION (таблица 23).

Таблица 23 – Статистическая значимость ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов полногеномных исследований артериальной гипертензии генетического биобанка Финляндии с однонуклеотидными полиморфизмами геномов популяционной выборки г. Санкт-Петербурга в зависимости от уровня артериального давления

Пороговый p-value включения ОНП	Количество ОНП	p АГ, n=616	p ПГ, n=470	p Опт.АД, n=432
finngen_R7_I9_HYPERTENSION				
0,2	190317	6.873604e-06	0.003079899	6.684803e-06
0,1	126180	8.493896e-06	0.001107685	3.107107e-06
0,05	83278	1.274464e-06	0.002951672	7.956244e-06
0,01	32015	1.309524e-06	0.001963380	2.289220e-06
0,001	9212	1.638502e-06	0.042451144	9.547522e-05
0,0001	3136	7.117402e-06	0.033651013	2.023682e-04
0,00001	1407	1.214327e-05	0.002467057	1.373001e-05
0.000001	720	1.405795e-06	0.000800353	9.946218e-07
0.0000001	440	1.661095e-05	0.004017355	1.162153e-05
0.00000001	281	5.334228e-06	0.074789911	5.079438e-04
finngen_R7_I9_HYPTENS				
0,2	190305	9.126681e-06	0.0019387301	4.744955e-06
0,1	126198	1.848636e-05	0.0007832329	2.929984e-06
0,05	83232	2.701831e-06	0.0030557971	1.269494e-05
0,01	32103	1.289472e-06	0.0027175773	4.018548e-06
0,001	9211	1.227904e-06	0.0321713853	7.195609e-05
0,0001	3155	5.370742e-06	0.0237194366	1.422047e-04
0,00001	1411	1.622207e-05	0.0026234880	1.934986e-05
0.000001	725	2.007121e-06	0.0006494141	8.824052e-07
0.0000001	437	7.814655e-06	0.0031184778	6.219377e-06
0.00000001	283	2.647301e-06	0.0709728450	3.952470e-04
finngen_R7_I9_HYPTENSESS				
0,2	186891	4.521822e-05	0.041944243	5.560152e-04
0,1	123216	9.034540e-05	0.057753067	1.235180e-03
0,05	80120	5.881380e-06	0.035552870	3.173469e-04
0,01	29685	1.937273e-04	0.012447889	2.387928e-04
0,001	8141	2.950335e-03	0.033739957	2.344579e-03

0,0001	2683	4.752686e-05	0.016623830	1.866921e-04
0,00001	1112	7.908150e-07	0.004154478	7.986696e-06
0.000001	550	5.011736e-05	0.003671528	2.382809e-05
0.0000001	291	1.469946e-05	0.075839989	1.032344e-03
0.00000001	194	5.078094e-06	0.107130780	1.177572e-03
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ПГ – предгипертензия.				

Для каждого участника проспективного наблюдения (n=135) вычислен полигенный риск АГ путем взвешенного суммирования количества риск-аллелей всех ДНК-вариант, включенных в модель. Весами при этом являлись β линейного регрессионного анализа полногеномного исследования независимых ($R^2=0,1$) ОНП, ассоциированных ($p=1 \times 10^{-5}$) с АГ по данным генетического биобанка Финляндии.

Методом линейного регрессионного анализа определены ассоциации полигенного риска АГ с траекториями изменения АД при проспективном наблюдении. Полигенный риск АГ между группами статистически значимо не различался и составил:

$$\text{Опт. АД} - \text{АГ}: 6,83 \times 10^{-6} \pm 1,61 \times 10^{-5};$$

$$\text{Опт. АД} - \text{Опт. АД}: 3,1 \times 10^{-6} \pm 1,13 \times 10^{-5};$$

$$\text{Опт. АД} - \text{ПГ}: 1,02 \times 10^{-5} \pm 1,68 \times 10^{-5};$$

$$\text{ПГ} - \text{АГ}: 1,08 \times 10^{-5} \pm 1,40 \times 10^{-5};$$

$$\text{ПГ} - \text{Опт. АД}: 9,63 \times 10^{-6} \pm 1,14 \times 10^{-5};$$

$$\text{ПГ} - \text{ПГ}: 1,47 \times 10^{-5} \pm 1,15 \times 10^{-5}.$$

3.5.3 Анализ фенотипов в группах с разной траекторией изменения уровня артериального давления

По данным 2012-2013 гг. определена распространенность кардиометаболических факторов риска при разных траекториях АД (ПГ – Опт. АД / ПГ и ПГ – АГ), а также выполнен линейный регрессионный анализ 153

фенотипов между теми же группами. В таблице 24 представлены только статистически значимые результаты.

Таблица 24 – Сравнение групп с разными траекториями артериального давления при проспективном наблюдении по данным первого визита 2012-2013 гг (с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела)

Параметр	ПГ – Опт.АД/ПГ (n=43), 2012-2013 гг.	ПГ – АГ (n=45), 2012-2013 гг.	β , линейная регрессия	p
Глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л	1 (2,44%)	9 (20%)	-2,64	0,02
СРБ > 3 мг/л	2 (4,88%)	12 (27,27%)	-1,98	0,02
СРБ, мг/л (среднее \pm СО)	1,19 [0,6;1,68]	1,86 [1,17;3,21]	-0,24	0,046

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; Опт.АД – оптимальное артериальное давление; ПГ – предгипертензия; СО – среднееквадратичное отклонение; СРБ – С-реактивный белок.

Респонденты группы ПГ – Опт. АД / ПГ демонстрировали значимо меньший уровень СРБ, меньшую распространенность СРБ > 3 мг/л и гипергликемии натощак в анамнезе.

Изучены изменения клинических и поведенческих фенотипов за период 2012-2019 гг. в группе ПГ – Опт. АД / ПГ. В таблице 25 представлены только значимые результаты.

Таблица 25. Анализ изменений клинических фенотипов в группе предгипертензия – оптимальное артериальное давление/предгипертензия за период 2012-2019 гг. (с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела)

Параметр	ПГ – Опт.АД/ПГ (n=43), 2012-2013 гг., среднее \pm СО	ПГ – Опт.АД/ПГ (n=43), 2018-2019 гг., среднее \pm СО	β , линейная регрессия	p
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	99,07 \pm 13,25	90,28 \pm 13,06	-0,05	0,01
кфСРПВ, м/с	7,65 \pm 1,18	8,7 \pm 1,62	0,56	0,01

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; Опт.АД – оптимальное артериальное давление; ПГ – предгипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СО – среднееквадратичное отклонение.

У обследованных, сохранивших уровень АД менее 140/90 мм рт. ст., при проспективном наблюдении определено значимое повышение кфСРПВ и снижение СКФ.

В группе ПГ – АГ также зарегистрированы изменения клинических и поведенческих фенотипов за период 2012-2019 гг. В таблице 26 представлены только значимые результаты.

Таблица 26 – Анализ изменений клинических фенотипов в группе предгипертензия – артериальная гипертензия за период 2012-2019гг. (с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела)

Параметр	ПГ – АГ (n=45), 2012-2013 гг., среднее±СО	ПГ –АГ (n=45), 2018-2019 гг., среднее±СО	β, линейная регрессия	p
кфСРПВ, м/с	8,15 ± 1,54	9,1 ± 1,58	0,48	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	97,81 ± 11,65	93,77 ± 11,78	-0,04	0,04
СЛСИ	7,32 ± 1,15	8,25 ± 1,13	0,4	0,046
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; кфСРПВ – каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны; ПГ – предгипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СО – среднеквадратичное отклонение.				

У респондентов с переходом АД из ПГ в АГ за 7-летний период наблюдения значимо увеличились кфСРПВ и СЛСИ, но снизилась СКФ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диссертационная работа по изучению эпидемиологии ПГ на базе исследования ЭССЕ-РФ с участием более двадцати тысяч человек не имеет аналогов в РФ. Особенностью научного труда является обследование и проспективное наблюдение за стратифицированной случайной выборкой жителей РФ. Участниками исследования стали 12 регионов 8 федеральных округов с разными географическими, климатическими, экономическими, культурными и социальными факторами: Дальневосточный федеральный округ (Владивосток), Приволжский федеральный округ (Оренбург), Северо-Западный федеральный округ (Вологда, Санкт-Петербург), Северо-Кавказский федеральный округ (Северная Осетия (Алания)), Сибирский федеральный округ (Кемерово, Красноярск, Томск), Уральский федеральный округ (Тюмень), Центральный федеральный округ (Воронеж, Иваново), Южный федеральный округ (Волгоград).

По результатам исследования распространенность ПГ составила 35%, максимальная (43,5%) зарегистрирована в самой молодой возрастной группе 25-34 лет, минимальная (19,1%) – в старшей группе 55-64 лет. В общей популяции с увеличением возраста отмечено значимое снижение распространенности оптимального АД, ПГ и повышение распространенности АГ. Среди мужчин по сравнению с женщинами ПГ определялась значимо чаще (41,2% и 30,1%, соответственно). Вне зависимости от пола, с увеличением возраста выявлено значимое снижение распространенности оптимального АД и повышение распространенности АГ как у мужчин, так и у женщин. Но имелись гендерные особенности в частоте регистрации ПГ. У мужчин с увеличением возраста распространенность ПГ снижалась, а у женщин распространенность ПГ росла до 44 лет с последующим снижением.

Методом бинарного регрессионного анализа в общей популяции определена ассоциация возраста с ПГ и АГ, с АГ – более выраженная.

Ранее, в 2002-2007 гг. проведено исследование ЭПОХА-АГ с участием 9 регионов только Европейской части РФ. В репрезентативной выборке ПГ зарегистрирована у 16,9% обследованных (мужчины – 19,9%, женщины – 14,6%). Наибольшая распространенность определялась в возрастной группе 10-39 лет как у мужчин, так и женщин. В нашем исследовании выявлена та же закономерность: максимальная распространенность ПГ в самой молодой возрастной группе вне зависимости от пола. Но ПГ регистрировалась в 2 раза чаще (ЭССЕ-РФ – 35%, ЭПОХА-АГ – 16,9%). Наиболее вероятно, более низкая распространенность ПГ в исследовании ЭПОХА-АГ обусловлена особенностями организации исследования и анализа данных. Обследование проводилось на дому в привычных для респондентов условиях, что, возможно, снижало уровень психоэмоционального напряжения и, как следствие, уровень АД. Распространенность ПГ рассчитывалась в когорте с включением участников в возрасте от 10 лет и старше, что, вероятно, замаскировало более высокую встречаемость предгипертонического состояния среди взрослого населения [13].

По данным исследования НИКА ПГ определена у 35,0% (мужчины – 37,9%, женщины – 32,8%) жителей г. Курска, что сопоставимо с нашим результатом. Достоинством исследования НИКА является формирование обследуемой выборки случайным образом, а недостатком – малочисленность когорты (170 человек) [14].

Профессором Гринштейном Ю.И. выполнен анализ фрагмента исследования ЭССЕ-РФ данных Красноярского края, где частота ПГ составила 29,1% (мужчины – 32,5%, женщины – 27,2%), что значительно ниже встречаемости ПГ в общей когорте жителей 12 регионов. Такая особенность объясняется большей распространенностью АГ и меньшей распространенностью ПГ в Красноярском крае по сравнению с общероссийскими данными [17].

При анализе иностранных публикаций распространенность ПГ колеблется в широком диапазоне: в Венгрии – 39,8% [106], Германии – 27,2% [26], Турции – 14,5% [229], США – 36,3% [180], Мексике – 37,5% [233], Перу – 33,7% [269], Корею – 32,7% [131], КНР – 32,3% [215], Японии – 31,8-34,8% [205], Индии – 40,8% [28], странах Африки от 32,9% до 56,8% [217]. Предположительно,

особенности культуры, образа жизни, различные поведенческие и пищевые привычки, возраст участников, а также используемые методы измерения АД обуславливают высокую вариабельность частоты ПГ в разных странах.

По данным мета-анализов с включением большого количества респондентов распространенность ПГ сопоставима с результатами нашего исследования. По данным Afsargharehbagh R. с участием 417 392 лиц взрослого населения Ирана общая частота ПГ составила 31,6% [114]. Расчеты, выполненные Huang Y. и суммировавшие данные 23 исследований и 99 792 человек, показали наличие ПГ у трети (35,4%) жителей Непала [223]. Масштабный мета-анализ с участием 1 312 244 жителей Ближнего Востока и Северной Африки констатировал факт наличия ПГ у 30,6% обследованных [116]. Guo X. были изучены 26 эпидемиологических исследований, выполненных в 13 странах мира с участием 250 741 респондента (120 605 мужчин и 130 136 женщин) и определена общая распространенность ПГ в 38 % (у мужчин – 41%, у женщин – 34%) [186]. По результатам мета-анализа, проведенного Jin N., частота регистрации ПГ у взрослого населения оказалась схожей (37%) [123].

Сопоставимые с нашими результаты по преобладанию ПГ среди мужчин по сравнению с женщинами были получены в следующих зарубежных исследованиях. Учеными из Уганды при наблюдении за 4142 респондентами определена встречаемость ПГ в 33,9%, синдром значимо чаще регистрировался у лиц мужского пола (41,6%) по сравнению с женским (29,4%). Возраст старше 40 лет на 27% повышал риски развития состояния ($p < 0,001$) [151]. Среди сельских коренных народов Камеруна ПГ была выявлена у 23,4% человек. Мужчины чаще страдали ПГ, чем женщины во всех возрастных группах [76]. При изучении факторов, влияющих на развитие ПГ и АГ в Омане, расположенном на Аравийском полуострове, Al-Maqbali A.A. и соавторы обнаружили, что среди 1498 респондентов у 45% была ПГ – чаще у мужчин, чем у женщин (46% против 44%, соответственно). Увеличение возраста на 1 год повышало риски развития ПГ (ОШ [95%ДИ] 1,08 [1,02;1,13]) [203]. В Индии Singh R.V. наблюдал 6940 респондентов (3507 мужчин, 3433 женщин) из пяти городов (Калькутта, Нагпур,

Мумбаи, Тируванантпурам и Морадабад). Распространенность ПГ была значительно выше в Южной Индии (Тривандрум: мужчины – 35,1%, женщины – 31,5%) и Вест-Индии (Мумбаи: мужчины – 34,7%, женщины – 30%) по сравнению с Северной Индией (Морадабад: мужчины – 26,7%, женщины – 24,6%) и Ост-Индией (Калькутта: мужчины – 23,5%, женщины – 20,9%) [213]. В исследовании Kibria G.M.A. распространенность ПГ среди 14 857 непальцев составила 26% и чаще регистрировалась у мужчин [198]. Аналогичное исследование было проведено в Таиланде, где среди 29 290 жителей, достигших 15 лет, ПГ выявили у 32,8%. Встречаемость ПГ была выше у мужчин, проживающих в городах [206]. Высокая распространенность ПГ определена в Ухане. 618 (42,7%) из 1448 обследованных страдали ПГ [212]. При изучении выборки из 3200 жителей провинции Чжэцзян, ПГ была диагностирована у 45,9% человек (мужчины 49,0%, женщины 48%, $p < 0,05$) [271]. По результатам обследования 17 437 жителей провинции Чжэцзян (Китай) общая распространенность ПГ составила 34,39% (мужчины – 38,57%, женщины – 30,70%) [214]. В Чанши среди 15 тысяч респондентов ПГ встречалась у 34,6% – чаще у мужчин, чем у женщин (44,7% и 21,7%, соответственно, $p < 0,01$). При этом в пожилом возрасте у мужчин частота снижалась, а среди женщин – увеличивалась [81]. В ходе обследования 15 296 человек в провинции Цзянси, Китай, распространенность ПГ составила 32,3% (мужчины – 39,2%, женщины – 27,6%) [215]. Исследование в Японии «Jichi Medical School Cohort Study» с участием 4706 японцев и 7342 японок от 18 до 90 лет показало частоту ПГ в 34,8% у мужчин и 31,8% у женщин [205]. Rodríguez-Ramírez M. провел анализ данных 4272 мексиканцев в возрасте 20–65 лет, распространенность ПГ составила 37,5% (мужчины – 46,7%, женщины – 33,2%) [233]. Ма М. при обследовании 30 634 человек в семи округах провинции Хубэй выявил ПГ у 42,2% участников, а мужской пол и пожилой возраст определил как факторы риска ($p < 0,05$) [140]. В Камбодже среди 5017 человек в возрасте от 25 до 65 лет ПГ зарегистрирована у 27,9% респондентов, чаще у мужчин [277]. В 2015 году опубликована статья группы китайских исследователей, согласно которой частота ПГ составила 36,0%, с увеличением возраста распространенность

ПГ у мужчин снижалась ($p < 0,001$) параллельно с увеличением распространенности АГ ($p < 0,001$) [202]. Okati-Aliabad Н. выполнил масштабный мета-анализ, включивший 83 исследования и 479 816 человек с ближнего востока, и выявил, что с увеличением возраста происходит снижение распространенности ПГ и увеличение распространенности АГ [224]. При наблюдении за 5190 жителями Ирана в возрасте от 40 до 65 лет ПГ регистрировалась у 37,2% мужчин и 30,9% женщин. Чем старше были участники, тем реже определялась ПГ. Наиболее значимыми факторами риска развития ПГ стали пожилой возраст и мужской пол, как в нашем исследовании [280]. Более высокая распространенность ПГ у мужчин по сравнению с женщинами диагностирована по данным Khanam М.А. в Бангладеше. Возраст был значимо ассоциирован с ПГ (ОШ [95%ДИ] 2,3 [1,84;2,87]) [204].

Но в ряде исследований продемонстрированы отличающиеся от наших результаты. В самом масштабном по объему выборки (52 196 участников) индийском исследовании Yavagal S.T. определил одинаковую распространенность среди мужского и женского населения [196]. Подобные данные показаны при обследовании населения Бангладеша. Мужчины и женщины демонстрировали сопоставимую частоту ПГ (27,2% и 27,6%, соответственно) [263].

По результатам диссертационного исследования при повышении АД от оптимального к ПГ и АГ отмечается увеличение распространенности кардиометаболических нарушений. По мере роста САД и ДАД становились значимо выше уровни ОХ, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы плазмы, увеличивались ИМТ и ОТ. С повышением АД росла распространенность гипергликемии, ожирения, дислипидемии по критериям ОХ, ЛПНП, ТГ, тахисистолии с ЧСС > 80 уд. в мин. Мужской пол был статистически значимо ассоциирован с ПГ. Возраст, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м² или ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин), дислипидемия по уровню ОХ, ЛПНП, ТГ и гипергликемия (глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, $\geq 6,1$ ммоль/л) – значимо повышали вероятность развития ПГ.

В российском эпидемиологическом исследовании НИКА с помощью корреляционного анализа также определены значимые связи уровня САД с возрастом, ОТ и показателями липидного обмена [14].

В иностранных публикациях показана ассоциация ПГ с кардиометаболическими факторами риска ССЗ. Gupta A.K. с соавторами проанализировали данные Национального обследования здоровья и питания в США (US NHANES) за период с 1999 по 2006 годы, включив данные 10 380 человек (были исключены участники младше 20 лет, беременные, а также имеющие в анамнезе ССЗ, инсульт или онкологическое заболевание), и выявили значимую связь кардиометаболических факторов риска с развитием ПГ ($p < 0,001$) [180].

У жителей Омана уровень общего холестерина ассоциирован с ПГ (ОШ [95%ДИ] 1,2[1,06;1,37], $p=0,006$) [203]. По данным Yang G. в китайской популяции выявлены связи ПГ с гипертриглицеридемией (ОШ [95%ДИ] 2,2[1,94;2,4], $p < 0,001$) и гиперхолестеринемией (ОШ [95%ДИ] 1,8[1,63;2,05], $p < 0,001$) [202]. Zhou H и соавторы наблюдали 15 000 участников из провинции Чанша, Китай и тоже отметили гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию как факторы риска развития ПГ [81]. Ichiro Wakabayashi обследовал 22 602 японских мужчин в возрасте 35–60 лет с оптимальным АД, ПГ и АГ. Уровень триглицеридов и ЛПНП был значимо выше в группах с ПГ и АГ против группы оптимального АД, и значимо выше в группе АГ против ПГ [288]. Tomoko Shimomura рассмотрел данные 9939 женщин в возрасте 35-54 лет в префектуре Ямагата, Япония и подтвердил причинно-следственные связи между дислипидемией (высокий уровень триглицеридов и высокий уровень ЛПНП) и ПГ [266]. В чешской когорте при дислипидемии была значимо выше распространенность ПГ [181].

На основании анализа результатов обследования 6204 жителей сельской местности Тайваня (2650 мужчин и 3554 женщин) были определены более высокие ИМТ и уровни глюкозы в крови, общего холестерина и триглицеридов при ПГ по сравнению с оптимальным АД. Повышенный ИМТ являлся наиболее

сильным предиктором ПГ как у мужчин, так и у женщин (ОШ [95%ДИ] 1,1 [1,05;1,15], $p < 0,001$; ОШ [95%ДИ] 1,1 [1,085;1,159], $p < 0,001$, соответственно) [228].

Работы китайских ученых обращают на себя внимание большой выборкой и похожими с нашими результатами. В 2015 году Yang G. с соавторами были опубликованы данные исследования с участием 17 584 человек (8096 мужчин и 9488 женщин). При ПГ риск гипертриглицеридемии повышался в 2,2 раза, риски гиперхолестеринемии были выше на 80% ($p < 0,05$) [202]. Среди китайской популяции более высокий уровень общего холестерина чаще встречался у мужчин с ПГ, в то время как у женщин основными факторами риска были высокие уровни ТГ и более низкий уровень ЛПВП [287].

Жители сельских районов Тайваня (2650 мужчин и 3554 женщин) стали участниками исследования демографических, метаболических и поведенческих факторов риска ПГ и оптимального АД. Лица с ПГ демонстрировали более высокие уровни общего холестерина и ТГ [228]. В другой научной работе у респондентов с ПГ на 69% чаще наблюдалась гипергликемия и примерно в 2,5 раза чаще избыточная масса тела и ожирение [250]. В ходе обследования 1498 жителей Омана уровень глюкозы крови натощак также был определен как одна из детерминант ПГ ($p = 0,02$) [203]. В Гуанчжоу анализ факторов риска ПГ среди взрослого населения показал, что при ПГ выше риски высокого уровня глюкозы в крови натощак на 50% [227]. К такому же выводу пришли ученые в Чанше (Китай) [81] и в США [180].

Анализ ассоциации ПГ и демографических, социально-экономических факторов в рамках долгосрочного проспективного наблюдения с 2818 респондентами в Иране и Восточном Азербайджане показал, что избыточный вес, ожирение, в том числе висцеральное, связаны с ПГ. Для мужчин с ожирением риск ПГ был в 2,2 раза выше, а для женщин – на 30% выше [199]. Khosravi A. и соавторы опубликовали исследование о распространенности ПГ среди 5190 жителей Шахру на севере Ирана в возрасте от 40 до 65 лет, в котором также продемонстрирована ассоциация ожирения с ПГ. Ожирение повышало риск ПГ в

2,6 раза [280]. Данные Национального обследования здоровья и питания США (US NHANES) подтверждают увеличение распространенности ПГ с увеличением ИМТ и окружности талии [180]. Khan R. и соавторы провели обследование взрослых женщин в сельской местности Непала, и выявили, что САД и ДАД были положительно связаны с высоким ИМТ и большей окружностью талии после поправки на потенциальные искажающие факторы ($p < 0,01$) [23]. По данным исследования CHARLS с участием 8735 респондентов старше 45 лет при ожирении риски ПГ были выше на 55% [38].

Также при проведении обследований жителей Китая установлено, что ПГ в значимой мере ассоциируется с риском увеличения ЧСС. Научные исследования, проведенные в провинции Цзянси ($n=15\,296$) показали, что у большего количества респондентов с ПГ и АГ регистрировалась повышенная ЧСС ($p < 0,001$) по сравнению с респондентами с оптимальным АД. Отмечено, что понижение ЧСС с большой долей вероятности могло способствовать снижению периферического АД, но в тоже время незначительно влияло на понижение центрального АД [215].

В диссертационном исследовании выполнен анализ социальных и поведенческих факторов риска ССЗ. При низком уровне образования была значимо выше распространенность высокого нормального АД и АГ. Наличие низкого уровня образования снижало вероятность нормального АД на 29%, но повышало вероятность высокого нормального АД на 46% и АГ – на 28%. Распространенность курения, низкого потребления фруктов и овощей была больше у участников с ПГ по сравнению с группой оптимального АД. Высокое потребление соли статистически значимо ассоциировано только с АГ и повышало вероятность ее развития на 7%. Дополнительно выполнен логистический регрессионный анализ – значимая ассоциация ПГ с курением как для мужчин (0,91 [0,78;1,02], $p=0,2$), так и для женщин (0,90 [0,77;1,04], $p=0,14$) не выявлена.

Среди результатов исследований по установлению взаимосвязи ПГ с факторами риска ССЗ, описанных в различных литературных источниках, отмечены как совпадающими с нашими, так и разнящиеся. По данным Хи Т.,

среди 47 495 китайцев со средним возрастом $43,0 \pm 16,8$ лет мужской пол, интеллектуальный труд, ожирение, избыточный вес и семейный анамнез ССЗ были факторами риска ПГ. Среди участников с высоким уровнем образования – (ОШ [95%ДИ] 0,69 [0,63-0,75]) была более низкая распространенность ПГ [226]. В ходе перекрестного исследования с использованием многоступенчатой стратифицированной случайной выборки жителей семи округов провинции Хубэй (30 634 респондентов) было выявлено, что физические упражнения (ОШ [95%ДИ] 0,84 [0,80;0,88], $p < 0,001$) и высшее образование (ОШ [95%ДИ] 0,61 [0,55;0,69], $p < 0,001$) снижают вероятность ПГ ($p < 0,05$). Курение, напротив, являлось важным фактором риска развития ПГ (ОШ [95%ДИ] 1,61 [1,51;1,72], $p < 0,001$) [140]. В исследовании Agho К.Е. с участием 14 857 жителей Непала, ключевыми модифицируемыми факторами риска ПГ были избыточный вес и ожирение, потребление кофеина, курение, отсутствие школьного образования и употребление алкоголя (для мужчин) [94]. Научная работа Song J. также подтверждает роль курения и ожирения как факторов в значительной степени связанных с ПГ. Курение повышало риск развития ПГ на 67% [251]. В иранском исследовании факторов риска ПГ мужской пол, пожилой возраст, безработица, низкий уровень образования, высокий ИМТ, отсутствие курения, СД, цереброваскулярные заболевания, семейный анамнез ССЗ были независимо связаны с ПГ ($p < 0,05$) [279]. Анализ данных выборки жителей города Аль-Хардж (Саудовская Аравия) продемонстрировал в 6,6 раз более высокий риск ПГ у мужчин с низким уровнем образования ($p = 0,003$) [221]. По данным Ху Т., среди 47 495 китайцев со средним возрастом $43 \pm 16,8$ лет, мужской пол, умственный труд, употребление алкоголя, ожирение, избыточный вес и семейный анамнез ССЗ были факторами риска ПГ. Среди участников с высоким уровнем образования отмечалась более низкая распространенность ПГ [226].

Pal G. и соавторы в ходе изучения роли воспаления, инсулинорезистентности, гиперлипидемии и окислительного стресса в генезе симпатовагального дисбаланса и сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ПГ, предпочитающих соленую пищу, обнаружили, что в группе с высоким уровнем

потребления соли уровни АД ($110,85 \pm 9,05$ против $121,18 \pm 10,29$ мм рт. ст.) и инсулина ($9,23 \pm 4,68$ против $15,29 \pm 5,85$ мЕд/мл) были выше, чем в группе, умеренно употребляющих соль [188]. По данным Moinuddin A. и соавторов, ежедневное потребление соли людьми с ПГ значительно выше, чем у людей с оптимальным АД ($p < 0,001$) [146]. В индийской популяции потребление более 6 граммов соли в день в 1,15 раза чаще ассоциировалось с ПГ [107]. Питание с достаточным потреблением фруктов, овощей и бобовых в 2 раза снижает риск повышения АД как у мужчин, так и у женщин [213].

Низкая физическая активность не ассоциирована с ПГ в нашем исследовании. В то время, как Owiredu E. определил отсутствие ежедневной физической активности и регулярных занятий спортом факторами риска развития ПГ [71].

По результатам нашей научной работы при росте АД от оптимального к ПГ и АГ отмечается увеличение распространенности депрессии субклинического (шкала HADS ≥ 8 баллов) и клинического уровня (шкала HADS ≥ 11 баллов). Наличие тревожности субклинического и клинического уровня снижает вероятность АД уровня высокого нормального и ПГ, в то время как с депрессией статистически значимые связи не выявлены. Можно предположить, что население с повышенной тревожностью проявляет большую заботу о своем здоровье, чаще обращается за медицинской помощью и выполняет рекомендации по первичной профилактике ССЗ.

В рамках исследования Kangbuk Samsung Health Study с участием 90 643 мужчин и 68 933 женщин была изучена связь психоэмоционального расстройства с различными категориями АД. Скорректированные коэффициенты вероятности наличия депрессии показали тенденцию к снижению от оптимального АД до ПГ и ранее диагностированной АГ, но значительно увеличивались при впервые диагностированной АГ (ПГ: 0,85 [0,80;0,91], ранее диагностированная АГ: 0,75 [0,65;0,86], впервые диагностированная АГ: 1,11 [1,03;1,20]) [282]. С целью оценки психического здоровья пациентов с ПГ и АГ было проведено

перекрестное описательное исследование в округе Канчепурам (Индия). С помощью шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS) определено, что для 44,6% респондентов с ПГ характерна тяжелая депрессия [143].

В нашей работе среди жителей 12 регионов при изменении АД от оптимального к ПГ и АГ регистрировался рост распространенности респондентов с СД 2 типа и суммарно пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений ($SCORE \geq 5\%$, ХБП, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², СД 2 типа, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе). По данным 4 регионов при ПГ высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск регистрировался в 3 раза чаще по сравнению с оптимальным АД. Наличие СД 2 типа, инсульта или инфаркта миокарда в анамнезе повышало вероятность наличия АГ в 2 раза, но не ПГ. Между наличием ХБП со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и вероятностью развития нормального АД, высокого нормального АД и ПГ статистически значимые связи не выявлены. Возможно, это обусловлено низкой распространенностью ХБП (0,1%) в обследованной российской популяции.

В зарубежной литературе описаны ассоциации СД 2 типа с ПГ. Группа исследователей из Бангладеша выявили значимость СД для развития ПГ как для городских, так и для сельских жителей [238]. Khosravi A. при изучении детерминант развития ПГ среди населения Шахруд в Иране (средний возраст $50,9 \pm 6,2$ лет) определил СД 2 типа (риск выявления ПГ выше на 96%) и случайный уровень глюкозы крови натощак более 7,77 ммоль/л (риск выявления ПГ выше на 60%) как наиболее значимые [280]. В рамках исследования China Health and Nutrition Survey с участием 4625 человек, у которых в период с 1989 г. по 2015 г. было проведено 10 измерений АД и ИМТ, выявлен на 82% более высокий риск развития СД 2 типа ($p=0,029$) при наличии ПГ [138]. Однако в корейском исследовании генома и эпидемиологии (KoGES) риск развития СД 2 типа при ПГ был выше только на 32% [276].

Выраженность альбуминурии при ПГ изучали Kim B.J. с соавторами и провели обследование 2678 человек без СД 2 типа. Альбуминурия

диагностирована при ПГ чаще, чем у респондентов с оптимальным АД (4,9% и 2,8%, $p=0,009$) [65]. Работы, выполненные Каппо А. и соавторами включали данные 2150 жителей Японии без ХБП в анамнезе. Связь с АД была обнаружена после того, как участников разделили на 4 группы: лиц с оптимальным АД ($n=586$, 27,3%), с ПГ ($n=815$, 37,9%), с АГ 1 степени ($n=386$, 18,0%) и АГ 2 степени ($n=363$, 16,9%). За 6,5 лет наблюдения зарегистрировали 461 случай ХБП. По сравнению с группой оптимального АД, коэффициенты риска значимо выше в группе ПГ (1,49, $p<0,003$), а также в группах АГ 1 степени (1,83, $p<0,001$) и АГ 2 степени (2,55, $p<0,001$) [179]. Изучение влияния ПГ на СКФ, как основного маркера нарушения функции почек, было представлено в мета-анализе Garofalo С. По данным обследования 315 321 респондентов сделан вывод, что ПГ является независимым предиктором снижения СКФ в общей популяции, причем эффект более выражен у пожилых людей [115].

В диссертационном исследовании с увеличением АД от оптимального к ПГ и АГ значимо увеличивалась распространенность субклинического поражения сосудов по критерию $СЛСИ \geq 9$. По данным ЛПИ такая закономерность не наблюдалась и статистически значимо индекс не различался между участниками с ПГ и оптимальным АД. После исключения из анализируемой выборки участников высокого и очень высокого риска сохранялась прежняя закономерность – при увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ в группах низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений значимо росла распространенность субклинического поражения сосудов только по данным СЛСИ ($p<0,01$).

В исследовании Wang L. с участием 11 611 респондентов из Китая при ПГ отмечалась более высокая брахиолодыженная СРПВ. Повышенные уровни ЛПНП и ТГ были значимыми независимыми предикторами артериальной жесткости у лиц с ПГ [79]. При изучении зависимости артериальной жесткости от уровня АД в индийской популяции среди респондентов 60-80 лет с оптимальным АД ($n=20$) и ПГ ($n=25$) в группе с ПГ определялся значимо более высокий уровень кфСРПВ. Методом линейной регрессии выявлены ассоциации кфСРПВ с САД ($\beta=0,584$, $p=0,04$) [100]. Исследование состояния сосудов методом определения кфСРПВ в

корейской популяции с участием 110 человек 20-69 лет без ССЗ, нарушений мозгового кровообращения и СД в анамнезе показало значимую ассоциацию кфСРПВ с ПГ и возрастом [72]. Wu S. и соавторы выявили значимую корреляцию повышенной артериальной жесткости и возраста с ПГ. При ПГ распространенность кфСРПВ >10 м/с составила 8,8%, средняя кфСРПВ – $9,2\pm 1,0$ м/с [32].

ЛПИ представляет собой эффективный инструмент диагностики заболеваний периферических артерий. Значение ЛПИ $<0,9$ является независимым предиктором субклинического атеросклероза и связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и смертностью от ССЗ. По данным исследования Rubio-Guerra A. у пациентов с ПГ был более низкий ЛПИ и более высокая распространенность заболеваний периферических артерий по сравнению с участниками с оптимальным АД (ОШ [95%ДИ] 3,29 [1,5; 7,0], $p=0,0023$) [185]. Однако по данным Фрамингемского исследования значимая связь между ПГ и ЛПИ $<0,9$ не выявлена [129].

В нашей работе в популяционной выборке г. Санкт-Петербурга выполнено более углубленное фенотипирование по кардиометаболическим и гормональным характеристикам по сравнению с остальными регионами. Подобные исследования в рамках российской популяции единичны и ограничиваются, как правило, небольшими выборками. Эпидемиологические исследования предикторов ПГ в других популяциях также редки. Для кардиометаболического и гормонального профилей характерны половые особенности, поэтому показатели при разных уровнях АД рассчитаны отдельно для двух гендерных групп.

Среди мужчин уровень СРБ значимо отличался между группами оптимального АД, ПГ и АГ. Между группами оптимального АД и ПГ распространенность повышения СРБ значимо различалась по критерию СРБ >1 мг/л и не отличалась при более высоких пороговых уровнях СРБ >2 мг/л, СРБ >3 мг/л. Между группами ПГ и АГ, наоборот, было значимое различие распространенности при более высоких пороговых уровнях СРБ >2 мг/л, СРБ >3 мг/л и отсутствовало при СРБ >1 мг/л.

Среди женщин уровень СРБ и распространенность СРБ > 1 мг/л, СРБ > 2 мг/л значимо различалась между всеми группами, в то время, как распространенность СРБ > 3 мг/л не отличалась между группами ПГ и оптимального АГ, но различалась между ПГ и АГ.

Методом логистической регрессии с поправками на пол, возраст и ожирение определена связь ПГ с уровнем СРБ > 1 мг/л и ее отсутствие при более высоких уровнях СРБ > 2 мг/л и > 3 мг/л. Это, вероятно, объясняется тем, что 73% измерений уровня СРБ при ПГ были менее 2 мг/л в обследованной выборке жителей г. Санкт-Петербурга.

Так как СРБ является маркером, указывающим на развитие воспаления, причиной описанных взаимосвязей может являться воспалительный генез развития ПГ и АГ. В ряде работ определено, что росту уровня АД может способствовать воспаление сосудистой стенки, обусловленное модуляцией механических раздражителей от пульсовой волны кровотока.

Предположение о связях СРБ и ПГ, а также о наличии воспалительных процессов в целом у пациентов с АГ неоднократно подтверждалось учеными разных стран. Для объяснения патофизиологии, лежащей в основе развития ПГ, предлагается множество гипотез, в том числе изучается роль СРБ [29].

В работе Шальной С.А. и соавторов среди 1 876 москвичей в возрасте ≥ 55 лет выявлена положительная ассоциация повышенного уровня СРБ > 3 мг/л с повышенным уровнем АД (ОШ 1,450 (1,127; 1,864) $p=0,004$) вне зависимости от факторов риска и ИБС (с поправкой на пол, возраст, уровень образования, курение, употребление легких спиртных напитков, абдоминальное ожирение, высокий индекс атерогенности, наличие ИБС) [3]. Результаты наблюдения жителей Сингапура свидетельствуют о том, что повышенный уровень СРБ в сыворотке крови связан с ПГ ($p < 0,05$). Среди участников с более высоким уровнем СРБ ПГ выявлялась значимо чаще [259]. В исследовании Nary F. СРБ выше 2 мг/л на 52% повышал риски развития ПГ [250]. В монгольской популяции среди 2 534 респондентов Zhang S. и соавторы установили, что у лиц с

показателями СРБ и ЛПНП выше медианы были наибольшие риски развития ПГ и АГ [63].

Nandeeshan высказал мнение, что повышенные уровни маркеров воспаления могут увеличивать риск ССЗ у людей с ПГ [194]. В то время, как в исследовании Bharath T. и соавторов не было выявлено существенных различий между уровнем СРБ у лиц с ПГ по сравнению оптимальным АД. Анализ антропометрических данных и уровня АД выборки из 40 участников с ПГ и 40 здоровых добровольцев показал, что уровень СРБ в сыворотке не имеет существенных различий между двумя группами и фактической корреляции АД с СРБ [45].

Наиболее крупное исследование в этой области проведено Американской кардиологической ассоциацией, где при обследовании многочисленной группы мужчин (>10 000 человек) установили, что уровень СРБ выше 3 мг/л на 40% повышал риск инсульта по сравнению со значением СРБ менее 1 мг/л (ОР 1,40, 95% ДИ от 1,06 до 1,87; $p=0,01$) [33].

Также в ряде работ зарубежных авторов показана связь ПГ с нарушением функций головного мозга, снижением когнитивных функций. Согласно исследованиям японских ученых, установлена взаимосвязь между мягкой АГ первой степени и поражением мелких сосудов головного мозга. Линейным и логистическим регрессионным анализом выявлена связь мягкой АГ с гиперинтенсивным объемом белого вещества и глубокими церебральными микрокровоизлияниями [80].

Исследование женщин в рамках проекта Women's Healthy Ageing Project показало, что ПГ у участниц в возрасте 50 лет является значимым предиктором снижения скорости обработки информации и вербальной эпизодической памяти спустя 10 лет [182].

В изучении взаимосвязи нарушений АД и инсулинорезистентности, установлено, что при обследовании лиц мужского пола, инсулинорезистентность по критериям HOMA-IR > 2,7 и HOMA-IR > 2,9 значимо отличалась между группами ПГ, АГ и не различалась между ПГ и оптимальным АД. Уровень NT-

ПНП значимо разнился между всеми группами по уровню АД. NT-ПНП > 125 пг/мл и NT-ПНП > 300 пг/мл между группами ПГ и АГ значимо различался по обоим критериям.

В диссертационной работе показано, что среди женщин распространенность альбуминурии с уровнем альбумина утренней порции мочи >30 мг/л значимо различалась между группами ПГ и АГ и не отличалась между группами оптимального АД и ПГ. Уровни инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, лептина и распространенность инсулина >173,0 пмоль/л, инсулинорезистентности по критериям НОМА-IR >2,7 и НОМА-IR >2,9 значимо отличались между группами оптимального АД, ПГ и АГ. Уровень NT-ПНП и распространенность NT-ПНП >125 пг/мл значимо различались между группами ПГ, АГ и не отличались между ПГ и оптимальным АД.

Полученные данные подтверждаются результатами обследований выборки жителей из Санкт-Петербурга. Здесь также ПГ ассоциирована с уровнями инсулина >173,0 пмоль/л, НОМА-IR >2,7, НОМА-IR >2,9. Добавление поправки на наличие СД 2 типа сохраняет ассоциации ПГ с уровнями инсулина >173,0 пмоль/л, НОМА-IR >2,7 и НОМА-IR >2,9 статистически значимыми. По данным регрессионных коэффициентов гиперинсулинемия увеличивает вероятность ПГ почти в 3 раза, а инсулинорезистентность по критериям как НОМА-IR >2,7, так и НОМА-IR >2,9 повышает вероятность ПГ в 2 раза.

К сожалению, на сегодняшний день связь ПГ с метаболическими факторами изучена недостаточно и не представлена в отрывной печати.

Повышенное АД часто сопровождается нарушением углеводного обмена: эндотелиальная проницаемость и окислительный стресс способствуют развитию дисфункции β -клеток поджелудочной железы и резистентности к инсулину. Zhao L. определена связь ПГ с резистентностью к инсулину, эндотелиальной дисфункцией, симпатовагальным дисбалансом, активацией ренин-ангиотензиновой системы [24]. В исследовании NHANES (1999–2006 гг.), США уровни инсулина натощак, НОМА-IR, гликированного гемоглобина и СРБ демонстрировали значимую ассоциацию с уровнем АД. Участники с

преддиабетом и ПГ страдали избыточным весом, имели большую окружность талии и демонстрировали высокую резистентность к инсулину. Распространенность двух или более неблагоприятных факторов риска (кроме высокого АД) была на 30% выше у здоровых взрослых с ПГ по сравнению с респондентами в группе с оптимальным АД [98]. Вероятность развития инсулинорезистентности была более чем на 60% выше у лиц с ПГ в исследовании Player M. [169]. ПГ также была в значительной степени связана с резистентностью к инсулину среди населения Китая и Монголии [168].

Связь развития ПГ с сердечно-сосудистыми факторами риска также изучена в исследовании TROPHY. Анализ данных 5 553 участников с ПГ, 20 351 лиц с АГ и 4246 участников с оптимальным АД старше 45 лет показал более высокую распространенность ПГ у лиц с ожирением и ССЗ, а также у участников с повышенным СРБ, СД и альбуминурией [192].

Научное исследование по определению связи между биомаркерами воспаления и альбуминурией при ПГ не выявило значимых различий между уровнями АД у людей с нормоальбуминурией и альбуминурией, однако уровень СРБ был выше у респондентов при сочетании ПГ и альбуминурии. Множественный регрессионный анализ показал связь САД и уровня СРБ с выраженностью экскреции альбумина с мочой [248].

В диссертационной работе были построены кривые Каплана-Мейера, отражающие фатальные и нефатальные случаи инфаркта миокарда в общей популяции. За период наблюдения, равный 7 лет, 11 (0,6%) участников с оптимальным АД перенесли ИМ или умерли от него, с ПГ – 45 (0,9%), с АГ – 160 (2,6%). В обследованной популяции наличие ПГ в 1,9 раза повышало вероятность развития ИМ с пограничной статистической значимостью ($p=0,05$) по сравнению с оптимальным АД, наличие АГ – в 2,8 раза ($p=0,001$). Статистически значимые связи ПГ с конечными точками (ИМ нефатальный, ОНМК нефатальное, смертность от ССЗ) не выявлены по данным модели пропорциональных рисков Кокса, но продемонстрировано увеличение риска сердечно-сосудистой

смертности на 18% и увеличение суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 11% при росте САД на каждые 10 мм рт. ст.

Подобные нашим результатам получены в исследовании с участием 3251 жительниц Ирана с периодом наблюдения 6,75 лет. Также не было выявлено значимой ассоциации ПГ с ИБС, фатальным и нефатальным ИМ. Определена связь ПГ только с комбинированной конечной точкой [130].

Но в большинстве международных публикаций определена значимость ПГ как состояния, ассоциированного с ССЗ и сердечно-сосудистой смертностью.

Allal-Elasmi M. и соавторы в 2004-2005 гг. провели перекрестное обследование населения Туниса, включив 2 712 человек в возрасте от 35 до 69 лет. Риск развития ИБС в течение 10 лет, согласно прогностической модели Фрамингема-Андерсона, был выше 15% для 3,9% лиц с оптимальным АД, 31,1% лиц с ПГ и 65,0% участников с АГ [158]. Связь между ПГ и риском развития ИБС подтверждает метаанализ, проведенный в Китае Shen L. с соавторами, которые проанализировали 18 исследований (934 106 участников и 14 952 случаев ИБС) со средним периодом наблюдения 8,8 лет. ПГ повышала риски развития ИБС на 36%, в группе высокого нормального АД – на 53% [144]. Glasser S.P. выполнил исследование «Причины географических и расовых различий в инсульте» (REGARDS), включив 30 239 человек старше 45 лет. Риск острой ИБС при ПГ был выше на 23% по сравнению с оптимальным АД [167]. Lee M. и соавторы оценили связь ПГ и инсульта посредством мета-анализа проспективных когортных исследований с продолжительностью наблюдения не менее 1 года. Было включено 12 исследований, 518 520 участников. Как и в других публикациях, ПГ увеличивала риски развития инсульта [197, 165, 178]. В проспективном исследовании Kailuan, объединившем данные 67 344 участников без АГ и ССЗ в анамнезе, в течение медианного периода наблюдения, составляющего 11 лет, была выявлена значимая ассоциация ПГ с риском ССЗ и общей смертности у респондентов без СД (ОР [95% ДИ], 1,54 [1,38;1,71] и 1,27 [1,17;1,38]) [73].

Японскими учеными продемонстрирована связь между уровнем АД и 24-летним риском смертности от ССЗ в когорте из 8592 человек в возрасте 30 лет и старше без исходных ССЗ. В течение периода наблюдения зарегистрировано 689 смертей от ССЗ. При этом 7,3% респондентов с ПГ были подвержены риску сердечно-сосудистой смертности, 6,6% – риску смерти от инсульта. При уровне АД выше оптимального на исходном уровне продемонстрирован значимый относительный и абсолютный риск смертности от ССЗ и инсульта в течение 24 лет [139]. Wang S. и соавторы провели мета-анализ проспективных когортных исследований и выявили увеличение риска ССЗ, сердечно-сосудистой и общей смертности при ПГ [118].

Эпидемиологическое исследование с участием 169 871 жителей Китая старше 40 лет подтвердило факт ассоциации ПГ с ССЗ. Относительный риск ССЗ повышался на 34%. Вероятность сердечно-сосудистой смерти увеличилась на 22%, ИБС – на 32%, инсульта – на 72% [173]. В ходе другого проспективного когортного исследования китайской популяции с участием 38 765 респондентов старше 35 лет с медианой наблюдения 12,5 лет было выявлено, что ПГ значимо повышала число случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 37%, на 42,4% количество инсультов, на 33% сердечно-сосудистую смертность [120].

В диссертационной работе показано, что чуть менее 50% пациентов с первоначальным оптимальным АД склонны к трансформации АД в более высокую категорию – ПГ и АГ.

Так, при повторном обследовании пациентов с оптимальным АД, проведенном спустя 5 лет, установлено, что 51% из них сохранили оптимальное АД, у 34% произошла трансформация до ПГ и у 15% – диагностирована АГ.

Из участников с ПГ лишь 32% удалось сохранить уровень артериального давления без изменений, у большинства пациентов ПГ развилась АГ (51%). При этом участники исследования с оптимальным АД и ПГ на первом визите не получали дополнительные рекомендации по коррекции АД.

В азиатских странах выполнено большое количество работ, демонстрирующих высокий процент трансформации более низкой категории АД

в более высокую. Так, в Тайване при обследовании 1053 человек кумулятивная частота АГ у лиц с ПГ составила 31,3%. Респонденты с развившейся АГ были значимо старше ($p=0,024$) и демонстрировали более высокие пульсовое АД ($p=0,001$), ХС ($p=0,02$) и ЛПНП ($p=0,042$) [159]. В работе Chuang S. при анализе выборки из 2 113 тайванцев с оптимальным АД за 3 года наблюдения АГ развилась у 145 участников [68]. Zhao X. и соавторы исследовали связь между потреблением соли и ходом формирования АГ или ССЗ у 243 пациентов с ПГ. В течение периода наблюдения в 4,53 года у 50,6% респондентов диагностирована АГ [74]. В исследовании Jichi Medical Cohort (Япония) с участием 2 227 человек за период наблюдения 11,8 лет у 26,1% из 702 лиц отмечено изменение уровня АД с ПГ до АГ. Данная категория участников демонстрировала в 2,95 раза более высокий риск ССЗ ([95%ДИ] 1.05–8.33, $p<0,041$) [240].

В более длительном 12-летнем наблюдении 115 456 жителей Кореи с ПГ, участвовавших в National Health Insurance Service-National Health Screening Cohort, заболеваемость АГ составила 45,82/1000 человеко-лет среди мужчин и 53,57/1000 человеко-лет среди женщин. Как у мужчин, так и у женщин прогрессирование до АГ было связано с высоким ИМТ, семейным анамнезом АГ, СД и пожилым возрастом. Среди мужчин прогрессирование АГ было ассоциировано с частым употреблением алкоголя и высоким уровнем АЛТ. Среди женщин – с высоким уровнем гемоглобина и низким доходом [290].

В островных государствах Центральной Америки ученые также фиксировали высокие риски перехода ПГ в АГ. Ferguson T. с соавторами в ходе анализа данных 708 жителей Ямайки, не страдающих АГ в течение среднего времени наблюдения 4,1 года обнаружили, что у 28,7% участников с ПГ развилась АГ по сравнению с 6,2% участников с оптимальным АД, у которых развилась АГ. При ПГ риски развития АГ были в 4,6 раза выше, чем при оптимальном АД. ПГ, женский пол, избыточный вес и пожилой возраст значимо связаны с прогрессированием ПГ в АГ. Доля тех, кто вернулся к оптимальному АД, была значительно ниже ($p=0,005$), чем доля тех, кто прогрессировал до АГ [241].

В нашей работе для каждого участника проспективного наблюдения (n=135) был вычислен полигенный риск АГ путем взвешенного суммирования количества риск-аллелей всех ДНК-вариант, включенных в модель по данным генетического биобанка Финляндии. Полигенный риск АГ между группами статистически значимо не различался. При анализе кардиометаболических факторов и ПОМ выявлено, что респонденты группы ПГ в 2012-2013 гг. и оптимального АД или ПГ в 2018-2019 гг. по данным первого визита демонстрировали значимо меньший уровень СРБ, меньшую распространенность СРБ>3 мг/л и гипергликемии натощак, а на втором визите у них определено значимое повышение кфСРПВ и снижение СКФ. У респондентов с переходом АД из ПГ в АГ за 7-летний период наблюдения значимо увеличились кфСРПВ и СЛСИ, и снизилась СКФ.

Мы не выявили значимое влияние образа жизни и уровня урикемии на динамику уровня АД при проспективном наблюдении в то время, как в ходе Korean Cancer Prevention Study с участием 16 229 пациентов 30-54 лет с ПГ было продемонстрировано, что у бывших курильщиков (42,9%), некурящих (37,5%) и регулярно занимающихся спортом (37,6%) скорость прогрессирования ПГ в АГ была ниже, чем у постоянно курящих (49,5%) и постоянно употребляющих алкоголь мужчин (50,9%). У женщин с регулярной физической нагрузкой (22,6%) скорость прогрессирования была ниже, чем у нетренирующихся (36,1%) [55]. В китайской популяции также проводились исследования, изучающие связь метаболических факторов, особенностей питания и увеличения скорости трансформации ПГ. В работе Cheng Y. и соавторов, у 15 143 пациентов с оптимальным АД на исходном уровне кумулятивный уровень заболеваемости АГ был значительно выше у пациентов с гиперурикемией, чем у пациентов с оптимальным АД (5,6% против 2,6%) и ПГ (30,7% против 24,0%). Разница в частоте АГ и ПГ между гиперурикемией и нормурикемией оказалась больше у женщин (38,4% против 22,8%), чем у мужчин (28,7% против 24,5%). За пятилетний период наблюдения у четверти пациентов с ПГ развилась АГ. Гиперурикемия увеличивала риск АГ на 35% [60].

Как обсуждалось ранее в предыдущих разделах, ПГ тесно связана с начальными изменениями показателей эластических свойств сосудов. И если в нашем исследовании потенциальным предиктором прогрессирования ПГ в АГ можно считать СЛСИ, то по данным финского исследования брахиолодыженная СРПВ предсказывает развитие АГ и может стать ценным инструментом в прогнозировании риска АГ. Так, брахиолодыженная СРПВ была напрямую и независимо связана с САД и ДАД, измеренным в начале исследования ($p < 0,001$ для обоих) и являлась независимым предиктором возникновения АГ при 4-летнем наблюдении (ОШ , 95%ДИ, 1,96[1,51-2,57]; $p < 0.001$). Рядом авторов высказано предположение о возможной взаимосвязи высокого уровня СРБ и сниженных параметров эластичности сосудов, сочетанно влияющих на уровень АД [247].

Наиболее популяризированными диагностическими моделями прогнозирования риска развития АГ являются модели, учитывающие традиционные факторы риска (ИМТ, возраст, курение, уровень АД, семейный анамнез АГ и биохимические показатели сыворотки крови). Однако по данным Sun D. в прогностические модели целесообразно включать генетические факторы в качестве предикторов АГ [246]. В нашем исследовании полигенные риски АГ, рассчитанные по данным финского генетического биобанка, не различались в группах с разным уровнем АД при проспективном наблюдении, но вопрос весьма актуален и требует дальнейшего изучения, создания масштабного биобанка генетических данных российской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного популяционного обследования выборки населения, проживающего в 12 различных регионах Российской Федерации, определен масштаб распространения предгипертензии, установлен факт ассоциативной связи предгипертензии с факторами сердечно-сосудистого риска, субклиническим поражением сосудов, сердечно-сосудистыми заболеваниями. При проспективном наблюдении выявлена возможность перехода предгипертензии в артериальную гипертензию более чем у половины респондентов.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность предгипертензии составила 35% в российской популяционной выборке, наибольшая (55%) отмечена у мужчин 25-34 лет.

2. Относительные шансы развития предгипертензии повышаются при наличии кардиометаболических нарушений (дислипидемии (по критерию уровня общего холестерина на 26%, липопротеинов низкой плотности на 24%, триглицеридов на 34%), гипергликемии (по критерию глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л на 44%, $\geq 6,1$ ммоль/л на 38%), тахисистолии с частотой сердечных сокращений > 80 в мин на 47%, гиперинсулинемии почти в 3 раза, инсулинорезистентности по критериям, как HOMA-IR $>2,7$, так и HOMA-IR $>2,9$, в 2 раза).

3. Распространенность негативных поведенческих факторов риска (курения, низкого потребления фруктов и овощей) выше у участников с предгипертензией по сравнению с группой оптимального артериального давления.

4. В российской популяции при повышении артериального давления от оптимального к предгипертензии и к артериальной гипертензии отмечается увеличение количества пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: при предгипертензии в 2,3 раза больше количество респондентов, чем при оптимальном артериальном давлении.

5. Независимо от уровня сердечно-сосудистого риска при росте артериального давления от оптимального к предгипертензии и артериальной гипертензии выявлено повышение распространенности субклинического поражения сосудов только по критерию сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Распространенность снижения лодыжечно-плечевого индекса значимо не различалась между пациентами с предгипертензией и оптимальным артериальным давлением. Ассоциации снижения скорости клубочковой фильтрации с предгипертензией не выявлены.

6. По данным 7-летнего проспективного наблюдения среди населения без сердечно-сосудистых осложнений увеличение систолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. в диапазоне предгипертензии увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности на 18%, а суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности на 11%.

7. По результатам 7-летнего проспективного наблюдения за случайной выборкой респондентов с предгипертензией более чем у половины диагностирована артериальная гипертензия. Переход предгипертензии в артериальную гипертензию ассоциирован с исходно более высоким уровнем С-реактивного белка.

8. Полигенный риск артериальной гипертензии увеличивается от оптимального артериального давления к предгипертензии и артериальной гипертензии по исходным данным 2012-2013 гг., но не ассоциирован с повышением уровня артериального давления при 7-летнем проспективном наблюдении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая распространенность предгипертензии и переход в артериальную гипертензию более чем у 50% обследованных при проспективном наблюдении акцентируют внимание на необходимости регулярного контроля уровня артериального давления в диапазоне предгипертензии, динамическом наблюдении за пациентами и более активной профилактике развития артериальной гипертензии в данной группе.

2. Ассоциация предгипертензии с кардиометаболическими нарушениями (дислипидемией, гипергликемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, тахисистолией) требует комплексного, мультидисциплинарного подхода к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний с участием эндокринологов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных и расчете полигенных рисков артериальной гипертензии у жителей Российской Федерации использовалась модель, построенная на основе полногеномного исследования финской популяции. Такая модель не учитывает всю генетическую гетерогенность российской популяции, поэтому существует необходимость создания многочисленного российского биобанка полногеномных исследований и дальнейшего детального изучения ассоциаций артериального давления, предгипертензии и артериальной гипертензии с однонуклеотидными полиморфизмами в российской популяции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

МКБ – международная классификация болезней

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

Опт.АД – оптимальное артериальное давление

ОР – относительный риск

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПГ – предгипертензия

ПОМ – поражение органов-мишеней

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипокины и кардиометаболический синдром / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 20 (5). – С. 422-432.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. - № 25(3). – С. 3786. – doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Ассоциации между С-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование) / С.А. Шальнова, В.А. Жукова, В.А. Метельская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 65- 69. – doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-65-69
4. Бурмагина, А.Г. Ассоциация предгипертензии с факторами риска хронической болезни почек, гипертонической болезни и атеросклероза / А.Г. Бурмагина, А.Ю. Николаев // Клиническая нефрология. – 2012. – № 5-6. – С. 15-18.
5. Валиева, М.Ю. Эпидемиология ПГ среди населения (по результатам различных подходов к изучаемой проблеме) / М.Ю. Валиева, З.С. Салахитдинов, Н.С. Мамасалиев // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010. – № 4. – С. 67-70.
6. Всемирная организация здравоохранения. Проект комплексной глобальной системы мониторинга, включая показатели и комплекс добровольных глобальных целей по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними // ВОЗ. – Женева, 2012. – С. 1-35.
7. Гендерные особенности связи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и формирования предгипертензии / В.В. Шерстнев, М.А. Грудень, О.В. Сенько [и др.] // Патогенез. – 2018. – №16 (3). – С. 57- 63. – doi: 10.25557/2310-0435.2018.03.57-63.

8. Жарский, С.Л. Предгипертония и сердечно-сосудистый риск у мужчин молодого возраста в Дальневосточном военном округе / С.Л. Жарский, И.М. Давидович, О.В. Афонасков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8 (3). – С. 24-28.
9. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №. 2. – С. 6-29.
10. Конради, А.О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 26 (5). – С. 490–500. – doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500.
11. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. – М.: Медгиз,1950. – 496 с.
12. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6), приложение 2.
13. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002-2007гг.) / И.В. Фомин, Ю.В. Бадин, Д.С. Поляков [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – №. 5(2). – С. 38- 46.
14. Предгипертензия и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у жителей города Курска / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – №. 18 (6). – С. 522-530.
15. Предгипертензия как проблема современной кардиологии / Е.А. Мищенко, Т.А. Смирнова, Е.Н. Фурсова [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2016. – № 2. – С.11-16.
16. Предгипертензия: как оценить клиническое и прогностическое значение? / От редакции // Клиническая нефрология. – 2010. – №2. – С. 2- 5.

17. Предгипертония в Красноярском крае: распространенность, взаимосвязь с социодемографическими и кардиометаболическими факторами риска / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, Р.Р. Руф [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (2). – С. 52-57.
18. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 // Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149-216. – doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
19. Скрипцова, А.Я. Артериальная гипертензия у сотрудников пенитенциарной системы: динамика формирования, прогнозирование течения и профилактика: дис.... канд. мед. наук: 14.00.06 / Скрипцова Анна Яковлевна. – Саратов, 2009. – 143 с.
20. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования / С.А. Бойцов, Е.И. Чазов, Е.В. Шляхто [и др.] // Профилактическая медицина. – 2013. – №. 16 (6). – С. 25-34.
21. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71. – № 19. – P. 127-248. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
22. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
23. A cross-sectional study of the prevalence and risk factors for hypertension in rural Nepali women / R.J. Khan, C.P. Stewart, P. Christian [et al.] // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-10.

24. A narrative review of prehypertension and the cardiovascular system: effects and potential pathogenic mechanisms / L. Zhao, X. Meng, Q.Y. Zhang [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – № 2. – P. 170. – doi: 10.21037/atm-20-5482.
25. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150. – № 9. – P. 604-612.
26. Accelerated progression of coronary artery calcification in hypertension but also prehypertension / N. Lehmann, R. Erbel, A.A. Mahabadi [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34. – № 11. – P. 2233-2242.
27. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – № 9349. – P. 1903-1913. – doi:10.1016/s0140-6736(02)11911-8
28. Alarming high prevalence of hypertension and pre-hypertension in North India—results from a large cross-sectional STEPS survey / J.P. Tripathy, J.S. Thakur, G. Jeet [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 12. – P. e0188619.
29. Albarwani, S. Prehypertension: Underlying pathology and therapeutic options / S. Albarwani, S. Al-Siyabi, M.O. Tanira // *World journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 6. – № 8. – P. 728-743.
30. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Part 1. Diabetic Medicine*. – 1998. – Vol. 15. – P. 539-553.
31. Analysis of influencing factor of coexisting prediabetes and prehypertension in adult residents of Jilin Province / X. Wang, M. Wang, S. Shao [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2018. – Vol. 18. – P. 89.
32. Arterial stiffness is associated with target organ damage in subjects with prehypertension / S. Wu, D. Chen, X. Zeng [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2018. – Vol. 14. – № 6. – P. 1374-1380.
33. Association between high-sensitivity C-reactive protein and total stroke by hypertensive status among men / M.C. Jiménez, K.M. Rexrode, R.J. Glynn [et al.]

- // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 4. – № 9. – P. e002073.
34. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / X. Guo, X. Zhang, L. Guo [et al.] // Current Hypertension Reports. – 2013. – Vol. 15. – № 6. – P. 703-716.
 35. Association between prehypertension and psychological distress among adults in Saudi Arabia: A population-based survey / J. Al-Zahrani, M.M. Shubair, K.K. Aldossari [et al.] // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2021. – Vol. 28. – № 10. – P. 5657-5661.
 36. Association between prehypertension, metabolic and inflammatory markers, decreased adiponectin and enhanced insulinemia in obese subjects / A.R. de Almeida, S. Monte-Alegre, M.B. Zanini [et al.] // Nutrition and Metabolism. – 2014. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-11.
 37. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis / Y. Huang, L. Su, X. Cai [et al.] // American Heart Journal. – 2014. – Vol. 167. – № 2. – P. 160-168.
 38. Association of cardiovascular risk factor clustering and prehypertension among adults : Results from the China health and retirement longitudinal study baseline / L. Tang, Q. Zhao, W. Han, [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. – 2020. – Vol. 42. – № 4. – P. 315-321.
 39. Association of longitudinal trajectories of systolic BP with risk of incident CKD: results from the Korean Genome and Epidemiology Study / Y.S. Joo, C. Lee, H.W. Kim [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 2133-2144.
 40. Association of microalbuminuria with diabetes is stronger in people with prehypertension compared to those with ideal blood pressure / Q. Wang, J. Huang, Y. Sun [et al.] // Nephrology. – 2018. – Vol. 23. – № 7. – P. 690-696.

41. Association of prehypertension and cardiovascular risk factor clustering in Inner Mongolia: a cross-sectional study / G. Li, G. Guo, W. Wang [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7. – № 6. – P. e015340. – doi: 10.1136/bmjopen-2016-015340.
42. Associations Between Thyroid and Blood Pressure in Euthyroid Adults: A 9-Year Longitudinal Study / H. Abdi, S. Gharibzadeh, E. Tasdighi [et al.] // *Horm Metab Res*. – 2018. – Vol.50. – № 3. – P. 236-241. – doi: 10.1055/s-0044-101756.
43. Attributable risk fraction of prehypertension on cardiovascular disease mortality in the Japanese population: the Ohsaki Study / A. Hozawa, S. Kuriyama, M. Kakizaki [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 22. – № 3. – P. 267-272.
44. Bano, N. Prehypertension among young adult females in Dammam, Saudi Arabia / N. Bano // *Eastern Mediterranean Health Journal*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 899-900.
45. Bharath, T. Lipid profile but not highly sensitive C-reactive protein helps distinguish prehypertensives from normal subjects / T. Bharath, P. Manjula // *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 6. – № 2. – P. 347.
46. Biochemical markers of hypertension, prehypertension / L. Turgunova, B. Koichubekov, A. Turmuhambetova [et al.] // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. – 2018. – Vol. 67. – № 3. – P.161-166. – doi: 10.1016/j.ancard.2018.04.023.
47. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR) / M. Shkolnikova, S. Shalnova, V.M. Shkolnikov [et al.] // *BMC Public Health*. – 2009. – Vol. 9. – P. 293. – doi:10.1186/1471-2458-9-293.
48. Blood Pressure and Hypertension: Findings from 20 Years of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) / H. Abdi, A. Amouzegar, M. Tohidi [et al.] // *Int J Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol.16. – № 4. – P. e84769.
49. Blood pressure and the risk of developing diabetes in African Americans and whites: ARIC, CARDIA, and the framingham heart study / G.S. Wei, S.A. Coady, D.C. Goff [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – № 4. – P. 873-879.

50. Blood Pressure Changes in a Chinese Population Have a Greater Impact on Short-Term Outcomes Rather Than Long-Term Outcomes of Major Adverse Cardiovascular Events / Q. Xu, Y. Wang, Y. Xie [et al.] // *Asia Pacific Journal of Public Health*. – 2021. – Vol. 33. – № 1. – P. 39-45. – doi: 10.1177/1010539520955088.
51. Blood pressure trajectories and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: a prospective study / W. Li, C. Jin, A. Vaidya [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70. – № 3. – P. 508-514.
52. Burden of noncommunicable diseases in Pakistan / T. Kazmi, M. Nagi, S. Razzaq [et al.] // *Eastern Mediterranean Health Journal*. – 2022. – Vol. 28. – № 11. – P. 798-804. – doi: 10.26719/emhj.22.083.
53. Cardio-metabolic risk factors and prehypertension in persons without diabetes, hypertension, and cardiovascular disease / P.P. Chiang, E.L. Lamoureux, A. Shankar [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol. 13. – P. 1-8.
54. Cardiovascular events in a prehypertensive Chinese population: four-year follow-up study / S. Wu, Z. Huang, X. Yang [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167. – № 5. – P. 2196-2199.
55. Cardiovascular risk factors for incident hypertension in the prehypertensive population / S.J. Kim, J. Lee, S.H. Jee [et al.] // *Epidemiol Health*. – 2010. – Vol. 32. – P. e2010003.
56. Cardiovascular Risk Factors in a Suburban Community in Nigeria / T.M. Dokunmu, O.F. Yakubu, A.H. Adebayo [et al.] // *International Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 6898527. – doi: 10.1155/2018/6898527.
57. Cardiovascular survey methods / G.A. Rose, H. Blackburn, R.F. Gillum [et al.] // Geneva, Switzerland; WHO, 1982. – Vol. 56. – № 2. – P. 149-172.
58. Chen, C. Prevalence and risk factors for prehypertension and hypertension among adults in Central China from 2000-2011 / C. Chen, Z. Yuan // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2018. – Vol. 40. – № 8. – P. 734-743.

59. Chen, Y. Prehypertension or masked hypertension – which is responsible for target-organ damage? / Y. Chen, Y. Huang, W. Mai // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12. – № 8. – P. 497. – doi: 10.1038/nrcardio.2015.99.
60. Cheng, Y.B. Hyperuricemia: does it matter for the progression from prehypertension to hypertension? / Y.B. Cheng, Y. Li // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 71. – № 1. – P. 66-67.
61. Chobanian, A.V. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
62. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities / A.R. Martin, M. Kanai, Y. Kamatani [et al.] // *Nature genetics*. – 2019. – Vol. 51. – P. 584-591.
63. Combined action of C-reactive protein and lipid profiles on risk of hypertension and prehypertension in Mongolian adults in Inner Mongolia, China / S. Zhang, T. Xu, Y. Peng [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2014. – Vol. 127. – № 11. – P. 2016-2020.
64. Comparative analysis of anthropometric indices of obesity as correlates and potential predictors of risk for hypertension and prehypertension in a population in Nigeria / C.J. Ononamadu, C.N. Ezekwesili, O.F. Onyeukwu [et al.] // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2017. – Vol. 28. – № 2. – P. 92-99.
65. Comparison of microalbuminuria in 2 blood pressure categories of prehypertensive subjects / B.J. Kim, H.J. Lee, K.C. Sung [et al.] // *Circulation Journal*. – 2007. – Vol. 71. – № 8. – P. 1283-1287.
66. Correlates of measured prehypertension and hypertension in Latina women living along the US-Mexico border, 2007-2009 / H. Madanat, M. Molina, H. Din [et al.] // *Preventing Chronic Disease*. – 2014. – Vol. 11. – P. E186. – doi: 10.5888/pcd11.140233.
67. Correlation of pre-hypertension with carotid artery damage in middle-aged and older adults / J. Park, Y. Na, Y. Jang [et al.] // *International Journal Environmental*

- Research Public Health. – 2020. – Vol. 17. – № 20. – P. 7686. – doi: 10.3390/ijerph17207686.
68. C-reactive protein predicts systolic blood pressure and pulse pressure but not diastolic blood pressure: The Cardiovascular Disease Risk Factors Two-Township Study / S.Y. Chuang, P.F. Hsu, H.Y. Chang [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 26. – № 5. – P. 657-664.
 69. Cross-sectional association between blood pressure, in vivo insulin sensitivity and adiponectin in overweight adolescents / J. De Las Heras, S. Lee, F. Bacha, H. Tfayli [et al.] // Horm Res Paediatr. – 2011. – Vol. 76. – № 6. – P. 379-385. – doi:10.1159/000331462.
 70. Deepika, V. Impact of body mass index on arterial stiffness in young prehypertensives: a cross sectional study / V. Deepika, R. Vijayakumar // Journal of research in health sciences. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. e00402.
 71. Demographic and lifestyle predictors of prehypertension: a cross-sectional study among apparently healthy adults in Kumasi, Ghana / E.W. Owiredu, E. Dontoh, S.E. Essuman [et al.] // BioMed Research International. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1764079.
 72. Determinants of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid-femoral pulse wave velocity in healthy Koreans / S.Y. Jang, E.Y. Ju, E.H. Huh [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2014. – Vol. 29. – № 6. – P. 798-804.
 73. Diabetes modifies the association of prehypertension with cardiovascular disease and all-cause mortality / Y. Ren, Y. Zuo, A. Wang [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2021. – Vol. 23. – № 6. – P. 1221-1228.
 74. Dietary salt intake and coronary atherosclerosis in patients with prehypertension / X. Zhao, X. Yang, X. Zhang [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2014. – Vol. 16. – № 8. – P. 575-580.
 75. Different Combinations of Glucose Tolerance and Blood Pressure Status and Incident Diabetes, Hypertension, and Chronic Kidney Disease / A. Derakhshan, F. Bagherzadeh-Khiabani, B. Arshi [et al.] // Journal of the American Heart

- Association. – 2016. – Vol. 5. – №8. – P. e003917. – doi: 10.1161/JAHA.116.003917.
76. Distribution and patterning of non- communicable disease risk factors in indigenous Mbororo and non-autochthonous populations in Cameroon: cross sectional study / N.C. Kufe, G. Ngufor, G. Mbeh [et al.] // *BMC Public Health*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 1188.
77. Does Blood Pressure Variability Affect Hypertension Development in Prehypertensive Patients? / G. Özkan, Ş. Ulusoy, M. Arıcı [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2022. – Vol. 35. – № 1. – P. 73-78.
78. Dutta, A. Prevalence of hypertension and pre-hypertension in rural women: a report from the villages of West Bengal, a state in the eastern part of India / A. Dutta, M.R. Ray // *Australian Journal Rural Health*. – 2012. – Vol. 20. – № 4. – P. 219-225.
79. Egan B.M. Prehypertension-prevalence, health risks, and management strategies / Egan B.M., Stevens-Fabry S. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12(5). – P. 289-300.
80. Effect of blood lipid on the change of brachial-ankle pulse wave velocity among prehypertensive population / L. Wang, P. Shuai, Y. Liu [et al.] // *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. – 2014. – Vol. 35. – № 9. – P. 1058-1061.
81. Effects of aging and persistent prehypertension on arterial stiffening / H. Tomiyama, H. Hashimoto, C. Matsumoto [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 217. – № 1. – P. 130-134.
82. Epidemiological analysis for prehypertension and its risk factors in community of Changsha / H. Zhou, X. Cao, Y. Wang [et al.] // *Journal of Central South University*. – 2016. – Vol. 41. – № 7. – P. 750-756.
83. Epidemiological survey of hypertension in Anambra state, Nigeria / C.N. Ezekwesili, C.J. Ononamadu, O.F. Onyeukwu [et al.] // *Nigerian journal of clinical practice*. – 2016. – Vol. 19. – № 5. – P. 659-667.
84. Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms prehypertensive subjects / M. Fung, F. Rao, S. Poddar [et al.] //

- Am J Hypertens. – 2011. – Vol. 24. – № 2. – P. 225-33. – doi: 10.1038/ajh.2010.210.
85. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al.] // *European Heart Journal*. – 2003. – Vol. 24. – № 11. – P. 987-1003.
86. Evaluating the Framingham hypertension risk prediction model in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / A.P. Carson, C.E. Lewis, Jr D.R. Jacobs [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62. – № 6. – P. 1015-1020.
87. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // *Journal Hypertension*. – 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 445-448.
88. Factors associated with pre-hypertension among Tehranian adults: a novel application of structural equation models / R. Taherian, S. Jalali-Farahani, M. Karimi [et al.] // *International journal of endocrinology and metabolism*. – 2018. – Vol. 16. – № 3. – P. e59706. – doi: 10.5812/ijem.59706.
89. Factors associated with prehypertension and hypertension among healthcare workers working in high-complexity services / S.G.S. Pereira, R.F.D. Silva Junior, C.D.A.L. Ribeiro [et al.] // *Ciência & Saúde Coletiva*. – 2021. – Vol. 26. – № 12. – P. 6059-6068.
90. Factors influencing blood pressure classification for adults: Gender differences / J.Y. Choi, E.K. Yun, E.J. Yeun [et al.] // *International Journal of Nursing Practice*. – 2019. – Vol. 25. – № 3. – P. e12706. – doi: 10.1111/ijn.12706.
91. Feasibility of development of a cohort in a rural area of sub-himalayan region of India to assess the emergence of cardiovascular diseases risk factors / A.K. Bhardwaj, D. Kumar., S.K. Raina [et al.] // *International journal of chronic diseases*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 761243. – doi: 10.1155/2014/761243.
92. Fernandez, C. Prehypertension: defining the transitional phenotype / C. Fernandez, G.E. Sander, T.D. Giles // *Current Hypertension Reports*. – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-5.

93. Gebreselassie, K.Z. Epidemiology of Hypertension Stages in Two Countries in Sub-Sahara Africa: Factors Associated with Hypertension Stages / K.Z. Gebreselassie, M. Padyab // *International Journal of Hypertension*. – 2015. – P. 959256. – doi: 10.1155/2015/959256.
94. Gender Difference of the Relationship between Arterial Stiffness and Blood Pressure Variability in Participants in Prehypertension / Y. Lan, H. Liu, J. Liu [et al.] // *International Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7457385. – doi: 10.1155/2019/7457385.
95. Gender differences in factors associated with prehypertension and hypertension in Nepal: A nationwide survey / K.E. Agho, U.L. Osuagwu, O.K. Ezech [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 9. – P. e0203278. – doi: 10.1371/journal.pone.0203278.
96. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure / C. Newton-Cheh, T. Johnson, V. Gateva [et al.] // *NatGenet*. – 2009. – Vol. 41. – № 6. – P. 666–676.
97. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension / D. Levy, G.B. Ehret, K. Rice [et al.] // *Nat Genet*. – 2009. – Vol. 41. – № 6. – P. 677-87. doi: 10.1038/ng.384.
98. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension / M. Caulfield, P. Munroe, J. Pembroke[et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – № 9375. – P. 2118-23. – doi: 10.1016/S0140-6736(03)13722-1.
99. Gupta, A.K. Coexisting prehypertension and prediabetes in healthy adults: a pathway for accelerated cardiovascular events / A.K. Gupta, M.M. Brashear, W.D. Johnson // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34. – № 4. – P.456-461.
100. Gupta, A.K. Prediabetes and prehypertension in disease free obese adults correlate with an exacerbated systemic proinflammatory milieu / A.K. Gupta, W.D. Johnson // *Journal of Inflammation*. – 2010. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-5.
101. Gurunathrao, P.S. Evaluation of arterial stiffness in elderly with prehypertension / P.S. Gurunathrao, A. Manjunatha, D.K. Kanti // *Indian Journal Physiology Pharmacology*. – 2015. – Vol. 59. – № 1. – P. 16-22.

102. Han, M. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of 47 cohort studies / M. Han, Q. Li , L. Liu // *Journal of hypertension*. – 2019. – Vol. 37, № 12. – P. 2325-2332.
103. Heo, B.M. Prediction of prehypertension and hypertension based on anthropometry, blood parameters, and spirometry / B.M. Heo, K.H. Ryu // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2018. – Vol. 15. – № 11. – P. 2571. – doi: 10.3390/ijerph15112571.
104. Hernández-Vásquez, A. Prevalence of Prehypertension and Associated Cardiovascular Risk Profiles among Adults in Peru: Findings from a Nationwide Population-Based Study / A. Hernández-Vásquez, R. Vargas-Fernández // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19. – № 13. – P. 7867.
105. Heterogeneity in blood pressure transitions over the life course: age-specific emergence of racial/ethnic and sex disparities in the United States / S.T. Hardy, K.M. Holliday, S. Chakladar [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2017. – Vol. 2. – № 6. – P. 653-661.
106. High blood pressure and cardiovascular disease mortality risk among US adults: the third National Health and Nutrition Examination Survey mortality follow-up study / Q. Gu, V. L. Burt, R. Paulose-Ram [et al.] // *Annals of epidemiology*. – 2008. – Vol. 18. – № 4. – P. 302-309.
107. High prevalence of prehypertension and hypertension in a working population in Hungary / B. Sonkodi, S. Sonkodi, S. Steiner [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 25. – № 2. – P. 204-208.
108. High Prevalence of Prehypertension and its Association with Modifiable Risk Factors: Findings of Household STEPS Survey from Urban Puducherry, South India / S.S. Kar, K. Selvaraj, G. Ramaswamy [et al.] // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2020. – Vol. 11. – P. 162.
109. High prevalence of prehypertension is associated with the increased body mass index in community-dwelling Japanese / R. Kawamoto, K. Kohara, Y. Tabara [et

- al.] // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2008. – Vol. 216. – № 4. – P. 353-361.
110. High-normal blood pressure and impaired renal function. A prospective study in a population-based cohort / S. Bo, G. Gruden, E. Charbonnier [et al.] // *Minerva Medica*. – 2014 – Vol. 105. – № 3. – P. 211-219.
111. Holmes, D. End-stage renal disease: Link between prehypertension and risk of ESRD grows stronger / D. Holmes // *Nature Reviews Nephrology*. – 2013. – Vol. 9. – № 12. – P. 695.
112. Hong, K. Risk factors of the progression to hypertension and characteristics of natural history during progression: A national cohort study / K. Hong, E.S. Yu, B.C. Chun // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 3. – P. e0230538. – doi: 0.1371/journal.pone.0230538.
113. Hs-CRP: A potential marker for hypertension in Kashmiri population / M.S. Dar, A.A. Pandith, A.S. Sameer [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2010. – Vol. 25. – № 2. – P. 208-212.
114. Hypertension and Cardiovascular Risk Profile in a Middle-Income Setting: The HELISUR Study / F.S. Diemer, S.M. Baldew, Y.C., Haan [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 30. – №11. – P. 1133-1140.
115. Hypertension and pre-hypertension among Iranian adults' population: a meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control / R. Afsargharehbagh, K. Rezaie-Keikhaie, H. Rafiemanesh [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2019. – Vol. 21. – № 4. – P. 27.
116. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies / C. Garofalo, S. Borrelli, M. Pacilio [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 89-97.
117. Hypertension and pre-hypertension in Middle East and north Africa (MENA): A meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control / A. Balouchi, M.H.A.P. Rafsanjani, K. Al-Mutawaa [et al.] // *Current problems in cardiology*. – 2022. – Vol. 47. – № 7. – P. 101069. – doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101069.

118. Hypoadiponectinemia is associated with prehypertension in obese individuals of multiethnic origin / B.M. Celoria, V.A. Genelhu, S.F. Pimentel Duarte [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2010. – Vol. 33. – № 6. – P. 61-65.
119. Impact of baseline prehypertension on cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies / S. Wang, H. Wu, Q. Zhang [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168. – № 5. – P. 4857-4860.
120. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study / M. Fukuhara, H. Arima, T. Ninomiya [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30. – № 5. – P. 893-900.
121. Impact of prehypertension on the risk of major adverse cardiovascular events in a Chinese rural cohort / W. Duan, J. Wu, S. Liu [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 33. – № 5. – P. 465-470.
122. Impact of resting heart rate on the progression to hypertension in prehypertension patients / C. Ji, X. Zheng, S. Chen [et al.] // *Chinese journal of cardiovascular diseases*. – 2014. – Vol. 42. – № 10. – P. 860-865.
123. Impacts of Pre-Diabetes or Prehypertension on Subsequent Occurrence of Cardiovascular and All-Cause Mortality among Population without Cardiovascular Diseases / Y.Q. Huang, L. Liu, C. Huang [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1743-1752.
124. Incidence and risk factors of prehypertension among adults in mainland China: a meta-analysis / N. Jin, G. Li, H. Li [et al.] // *Journal of Southern Medical University*. – 2013. – Vol. 33. – № 12. – P. 1738-1743.
125. Incidence hypertension and fasting blood glucose from real-world data: retrospective cohort for 7-years follow-up / S.K. Ahn, J.M. Lee, S.M. Ji [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 2085. – doi: 10.3390/ijerph18042085.
126. Incidence of Prehypertension and Hypertension in Rural India, 2012–2018: A Sex-Stratified Population-Based Prospective Cohort Study / R.K. Rai, C. Kumar, P.K.

- Singh [et al.] // American journal of hypertension. – 2020. – Vol. 33. – № 6. – P. 552-562.
127. Interaction between serum uric acid and triglycerides in relation to prehypertension in community-dwelling Japanese adults / R. Kawamoto, Y. Tabara, K. Kohara [et al.] // Clinical Experimental Hypertension. – 2014. – Vol. 36. – № 1. – P. 64-69.
128. International consortium for blood pressure genome-wide association studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / International consortium for blood pressure genome-wide association studies, G.B. Ehret, P.B. Munroe [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 478. – № 7367. – P. 103–109.
129. Irvine H. Page: 1901-1991. The celebration of a leader / E.D. Frohlich, H.P. Dustan, F.M. Bumpus // Hypertension. – 1979. – Vol.18. – № 4. – P. 443–445. – doi: 10.1161/01.hyp.18.4.443
130. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? / A.I. Qureshi, M.F. ISuri, J.F. Kirmani [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1859–1863. – doi: 10.1161/01.STR.0000177495.45580.f1.
131. Is prehypertension a risk factors for cardiovascular diseases among Iranian women? / I. Aghababaei, M. Sadeghi, M. Talaei [et al.] // Journal of Research in Medical Sciences. – 2012. – Vol. 17. – № 10. – P. 947.
132. Jang, I. Pre-Hypertension and Its Determinants in Healthy Young Adults: Analysis of Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey VII / I. Jang // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18. – № 17. – P. 9144. – doi: 10.3390/ijerph18179144.
133. Kanazawa, I. Prehypertension increases the risk of atherosclerosis in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus / I. Kanazawa, T. Sugimoto // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – № 7. – P. e0201055. – doi: 10.1371/journal.pone.0201055.
134. Keys, A. Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease / A. Keys // Harvard University Press. – 1980. – P. 252.

135. Kim, M.J. Relationship between prehypertension and chronic kidney disease in middle-aged people in Korea: the Korean genome and epidemiology study / M.J. Kim, N.K. Lim, H.Y. Park // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-8.
136. Kim, Y. Prevalence and Risk Factors Associated with Prehypertension by Gender and Age in a Korean Population in the KNHANES 2010-2012 / Y. Kim, S. Lee // Iranian journal of public health. – 2015. – Vol. 44. – № 12. – P. 1594-1602.
137. Kish L. Survey Sampling / L. Kish – New York: John Wiley and Sons, 1965. – 643 p.
138. Knight, E.L. High-normal blood pressure and microalbuminuria / E.L. Knight, H.M. Kramer, G.C. Curhan // American Journal of Kidney Diseases. – 2003. – Vol. 41. – № 3. – P. 588–595.
139. Kountz, D.S. Hypertension in black patients: an update / D.S. Kountz // Postgraduate Medicine. – 2013. – Vol. 125. – № 3. – P. 127-135.
140. Life-course blood pressure trajectories and incident diabetes: A longitudinal cohort in a Chinese population / Y. Liu, X. Chen, C. Li [et al.] // Front Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1035890. – doi: 10.3389/fendo.2022.
141. Li Y. A Meta-Analysis on Prehypertension and Chronic Kidney Disease / Li Y., Xia P., Xu L., [et al.] // PloS One. – 2016 – Vol. 11(6). –P. e0156575.
142. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years / N. Takashima, T. Ohkubo, K. Miura [et al.] // Hypertension Journal. – 2012. – Vol. 30.– №12. – P. 2299-2306.
143. Ma, M. Prehypertension and its optimal indicator among adults in Hubei Province, Central China / M. Ma, X. Tan, S. Zhu // Clinical and Experimental Hypertension. – 2017. – Vol. 39. – № 6. – P. 532-538.
144. Mecha, J.O. Burden of prehypertension among adults in Kenya: a retrospective analysis of findings from the Healthy Heart Africa (HHA) Programme / J.O. Mecha, E.N. Kubo, C.O. Odhiambo // BMC public health. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 281. – doi: 10.1186/s12889-020-8363-z.

145. Mengistu, M.D. Pattern of blood pressure distribution and prevalence of hypertension and prehypertension among adults in Northern Ethiopia: disclosing the hidden burden / M.D. Mengistu // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2014. – Vol. 5. – P. 33.
146. Mental health of hypertensive patients and its association with their blood pressure in a rural area of Kancheepuram District, Tamil Nadu / I.B. Sundarrajan, T. Muthukumar, V.P. Raja [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2022. – Vol. 11. – № 5. – P. 1761-1764.
147. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease / L. Shen, H. Ma, M.X. Xiang [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 112. – № 2. – P. 266-271.
148. Microalbuminuria in untreated prehypertension and hypertension without diabetes / E. Tenekecioglu, M. Yilmaz, O.C. Yontar [et al.] // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2014. – Vol. 7. – № 10. – P. 3420-3429.
149. Moinuddin, A. Assessment of anthropometric indices, salt intake and physical activity in the aetiology of prehypertension / A. Moinuddin, R. Gupta, Y. Saxena // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10. – № 2. – P. CC11-14.
150. Monitoring the economic transition in the Russian Federation and its implications for the demographic crisis—the Russian Longitudinal Monitoring Survey / N. Zohoori, T.A. Mroz, B. Popkin [et al.] // *World Development*. – 1998. – Vol. 26. – № 11. – P. 1977-1993.
151. Moussouni, A. Prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in Algeria / A. Moussouni, A. Sidi-Yakhlef, H. Hamdaoui // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1571.
152. National prevalence and associated risk factors of hypertension and prehypertension among Vietnamese adults / H.T. Do, J.M. Geleijnse, M.B. Le [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2015. – Vol. 28. – № 1. – P. 89- 97.
153. Newman A.B. Ankle–arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study / A.B. Newman, L. Shemanski, M.

- Cushman [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1999. – Vol. 19. – № 3. – P. 538-545.
154. Nuwaha, F. Pre-hypertension in Uganda: a cross-sectional study / F. Nuwaha, G. Musunguzi // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2013. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-7.
155. Padmanabhan, S. Genomics of hypertension: the road to precision medicine / S. Padmanabhan, A. Dominiczak // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 235-250. – doi: 10.1038/s41569-020-00466-4.
156. Padmanabhan, S. Toward precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans / S. Padmanabhan, B. Joe // *PhysiolRev*. – 2017. – Vol. 97. – № 4. – P.1469–1528.
157. Polygenic Risk Scores Predict Hypertension Onset and Cardiovascular Risk / F. Vaura, A. Kauko, K. Suvila [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77. – № 4. – P. 1119-1127. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471.
158. Polygenic risk scores: pleiotropy and the effect of environment / Y. Loika, I. Irincheeva, I. Culminskaya [et al.] // *Geroscience*. – 2020. – Vol. 42. – № 6. – P. 1635-1647. – doi:10.1007/s11357-020-00203-2.
159. Predictors of hypertension in mauritians with normotension and prehypertension at baseline: a cohort study / S. Kowlessur, Z. Hu, J. Heecharan [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2018. – Vol. 15. – № 7. – P. 1394. – doi: 10.3390/ijerph15071394.
160. Predictors of progression from prehypertension to hypertension among rural Chinese adults: results from Liaoning Province / L. Zheng, Z. Sun, X. Zhang [et al.] // *European Journal Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. – 2010. – Vol. 17. – № 2. – P. 217-222.
161. Prehypertension among adults in Great Tunisregion (Tunisia): A population-based study / M. Allal-Elasmi, M. Feki, Y. Zayani [et al.] // *Pathologie Biologie*. – 2012. – Vol. 60. – № 3. – P. 174-179.

162. Prehypertension among middle-aged and elderly people in Taiwan: a five-year follow-up / L.K. Liu, L.N. Peng, L.K. Chen [et al.] // *Atheroscler Thromb Journal*. – 2010. – Vol. 17. – № 2. – P. 189-194.
163. Pre-hypertension among young adults (20-30 Years) in coastal villages of Udupi District in Southern India: an alarming scenario / S. Kini, V.G. Kamath, M.M. Kulkarni [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 4. – P. e0154538.
164. Prehypertension and black-white contrasts in cardiovascular risk in young adults: Bogalusa Heart Study / A. Toprak, H. Wang, W. Chen [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27. – № 2. – P. 243-250.
165. Prehypertension and cardiovascular morbidity / H.A. Liszka, A.G. Mainous, D.E. King [et al.] // *Annals of Family Medicine*. – 2005. – Vol. 3. – № 4. – P. 294-299.
166. Prehypertension and Chronic Kidney Disease in Chinese Population: Four-Year Follow-Up Study / H. Xue, J. Wang, J. Hou [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 12 – P. e0144438. – doi: 10.1371/journal.pone.0144438.
167. Prehypertension and high serum uric acid increase risk of arterial stiffness / P. Thitiwuthikiat, D. Siriwittayawan, T. Nuamchit [et al.] // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2017. – Vol. 77. – № 8. – P. 673-678. – doi: 10.1080/00365513.2017.1397287.
168. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis / Y. Huang, S. Wang, X. Cai [et al.] // *BMC Medicine*. – 2013. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-9.
169. Prehypertension and incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, J. Zhang [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2014. – Vol. 63. – № 1. – P. 76-83.
170. Prehypertension and incident acute coronary heart disease in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study / S.P. Glasser, Y. Khodneva, D.T. Lackland [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 27. – № 2. – P. 245-251.

171. Prehypertension and insulin resistance among Mongolian people, Inner Mongolia, China / H. Zhao, G. Wang, M. Zhang [et al.] // *Blood Press.* – 2011. – Vol. 20. – № 2. – P. 98-103. – doi:10.3109/08037051.2010.532320.
172. Prehypertension and insulin resistance in a nationally representative adult population / M.S. Player, A.G. 3rd Mainous, V.A. Diaz [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2007. – Vol. 9. – № 6. – P. 424-429. – doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06439.x.
173. Prehypertension and its Risk Factors in Suburban Nepal -Findings from the Dhulikhel Heart Study / D. Tamrakhar, B.M. Karmacharya, R. Shrestha [et al.] // *Kathmandu University Medical Journal.* – 2019. – Vol. 67. – № 3. – P. 234-240.
174. Prehypertension and obesity in middle-aged Korean men and women: the third Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES III) study / S.Y. Jang, E.Y. Ju, S. Choi [et al.] // *Journal of Public Health.* – 2012. – Vol. 34. – № 4. – P. 562-529.
175. Prehypertension and risk for all-cause and cardiovascular mortality by diabetes status: results from the national health and nutrition examination surveys / Y.Q. Huang, L. Liu, J.Y. Huang [et al.] // *Annals of Translational Medicine.* – 2020. – Vol. 8. – № 6. – P. 323.
176. Prehypertension and risk of cardiovascular disease in Chinese adults / D. Gu, J. Chen, X. Wu [et al.] // *Journal Hypertension.* – 2009. – Vol. 27. – № 4. – P. 721-729.
177. Prehypertension and socioeconomic status: a cross-sectional study in Chongqing, China / R. Zhang, R. Deng, P. Shen [et al.] // *Clinical and experimental hypertension.* – 2017. – Vol. 39. – № 8. – P. 774-780.
178. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic [et al.] // *Journal of Human Hypertension.* – 2019. – Vol. 33. – № 1. – P. 34-40.
179. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in Asian and Western populations: a meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, C. Liu [et al.] // *Journal of the*

- American Heart Association. – 2015. – Vol. 4. – № 2. – P. e001519. – doi: 10.1161/JAHA.114.001519.
180. Pre-hypertension and the risk of diabetes mellitus incidence using a marginal structural model in an Iranian prospective cohort study / A. Khosravi, M.H. Emamian, H. Hashemi [et al.] // *Epidemiology Health*. – 2018. – Vol. 40. – P. e2018026. – doi: 10.4178/epih.e2018026.
181. Prehypertension and the risk of stroke: a meta- analysis / Y. Huang, X. Cai, Y. Li [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82. – № 13. – P. 1153-1161.
182. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study / A. Kanno, M. Kikuya, T. Ohkubo [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – Vol. 27. – № 8. – P. 3218-3223.
183. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile / A.K. Gupta, M. McGlone, F.L. Greenway [et al.] // *Hypertension Research*. – 2010. – Vol. 33. – № 9. – P. 905-910.
184. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness / D. Karasek, H. Vaverkova, M. Halenka [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. – 2013. – Vol. 157. – № 1. – P. 41-49.
185. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women / K.H. Chen, V.W. Henderson, R.J. Stolwyk [et al.] // *Age Ageing*. – 2015. – Vol. 44. – № 3. – P. 439-445.
186. Prehypertension in rural northeastern China: results from the northeast China rural cardiovascular health study / Z. Li, X. Guo, L. Zheng [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2014. – Vol. 16. – № 9. – P. 664-670.
187. Prehypertension is Associated with Abnormalities of Cardiac Structure and Function in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A.B. Santos, D.K. Gupta, N.A. Bello [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 29. – № 5. – P. 568-574.

188. Prehypertension is associated with peripheral arterial disease and low ankle-brachial index / A.F. Rubio-Guerra, A.K. Garro-Almendaro, J.J. Lozano-Nuevo [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70. – № 4. – P. 502–505.
189. Prehypertension is not associated with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / X. Guo, X. Zhang, L. Zheng [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 4. – P. e61796.
190. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage / B.J. Materson, M. Garcia-Estrada, S.B. Degraff [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2017. – Vol. 11. – № 11. – P. 704-708.
191. Prehypertension status, cardiometabolic risks, and decreased baroreflex sensitivity are linked to sympathovagal imbalance in salt-preferring individuals / G.K. Pal, A. Chandrasekaran, P. Pal [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2015. – Vol. 37. – № 8. – P. 609-615.
192. Prehypertension subtype with elevated C-reactive protein: risk of ischemic stroke in a general Japanese population / F. Tanaka, S. Makita, T. Onoda [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 23. – № 10. – P. 1108-1113.
193. Prehypertension tsunami: a decade follow-up of an Iranian adult population / F. Hadaegh, M. Hashemina, H. Abdi [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 10. – P. e0139412. – doi: 10.1371/journal.pone.0139412.
194. Pre-hypertension, pre-diabetes or both: which is best at predicting cardiovascular events in the long term? / A. Khosravi, M. Gharipour, P. Nezafati [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2017. – Vol. 31. – № 6. – P. 382-387.
195. Prehypertension, racial prevalence and its association with risk factors: Analysis of the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study / S.P. Glasser, S. Judd, J. Basile [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 24. – № 2. – P. 194-199.
196. Pre-hypertension: another 'pseudodisease'? / P. Meier, F.H. Messerli, A. Baumbach [et al.] // *BMC Medicine*. – 2013. – Vol. 11. – № 1. – P. 211. – doi: 10.1186/1741-7015-11-211.

197. Pre-hypertension: Is it an inflammatory state? / H. Nandeesh, Z. Bobby, N. Selvaraj [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 451. – P. 338-342.
198. Prehypertension; patient awareness and associated cardiovascular risk factors in an urban population in Iran / M.H. Badakhsh, M. Malek, R. Aghili [et al.] // *Medical Journal Islamic Republic of Iran*. – 2015. – Vol. 11. – № 29. – P. 290.
199. Prehypertension--a hidden risk of Indian subcontinent / S.T. Yavagal, B. Amarkhed, P.C. Halkati [et al.] // *Journal of the Indian Medical Association*. – 2013. – Vol. 111. – № 2. – P. 118-120.
200. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis / M. Lee, J.L. Saver, B. Chang [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77. – № 14. – P. 1330-1337.
201. Prevalence and associated factors of pre-hypertension and hypertension in Nepal: Analysis of the Nepal Demographic and Health Survey 2016 / G.M.A. Kibria, K. Swasey, A. Sharmeen [et al.] // *Health Science Reports*. – 2018. – Vol. 1. – № 10. – P. e83. – doi: 10.1002/hsr2.83.
202. Prevalence and Associated Factors of Prehypertension and Hypertension in Iranian Population: The Lifestyle Promotion Project / J.S. Tabrizi, H. Sadeghi-Bazargani, M. Farahbakhsh [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 10. – P. e0165264
203. Prevalence and associated risk factors of hypertension and pre-hypertension among the adult population: findings from the Dubai Household Survey, 2019 / H. Mamdouh, W.K. Alnakhi, H.Y. Hussain [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 18.
204. Prevalence and correlates of prehypertension among adults in urban South India / P.M. Parthaje, B. Unnikrishnan, K.R. Thankappan [et al.] // *Asia Pacific Journal of Public Health*. – 2016. – Vol. 28. – № 1. – P. 93S-101S.
205. Prevalence and correlates of prehypertension and hypertension among adults in Northeastern China: a cross-sectional study / G. Yang, Y. Ma, S. Wang [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2015. – Vol. 13. – № 1 – P. 82.

206. Prevalence and determinants of pre-hypertension among Omani adults attending non-communicable disease screening program in primary care setting in Sohar city / A.A. Al-Maqbali, M. Temple-Smith, J. Ferler [et al.] // *Oman Medical Journal*. – 2013. – Vol. 28. – № 5. – P. 316-323.
207. Prevalence and determinants of pre-hypertension and hypertension among the adults in rural Bangladesh: findings from a community-based study / M.A. Khanam, W. Lindeboom, A. Razzaque [et al.] // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-9.
208. Prevalence and determinants of prehypertension in a Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study / Y. Ishikawa, J. Ishikawa, S. Ishikawa [et al.] // *Hypertension Research*. – 2008. – Vol. 31. – № 7. – P. 1323-1330.
209. Prevalence and management of prehypertension and hypertension by geographic regions of Thailand: The Third National Health Examination Survey / W. Aekplakorn, J. Abbott-Klafter, P. Khonputsra [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 191-198.
210. Prevalence and predictors of hypertension among residents aged 20-59 years of a slum- resettlement colony in Delhi, India / S. Panesar, S. Chaturvedi, N.K. Saini [et al.] // *WHO South-East Asia Journal of Public Health*. – 2013. – Vol. 2. – № 2. – P. 83-87.
211. Prevalence and predictors of prehypertension and hypertension in adult population of rural Southern India- An epidemiological study / S.E. Udayar, S.T. Thatuku, D.P. Jevegiyal [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2021. – Vol. 10. – № 7. – C. 2558-2565.
212. Prevalence and risk factors associated with hypertension and prehypertension in a working population at high altitude in China: a cross-sectional study / Y. Shen, C. Chang, J. Zhang [et al.] // *Environmental Health and Preventive Medicine*. – 2017. – Vol. 22. – P. 1-8.
213. Prevalence and risk factors associated with prehypertension and hypertension in the Chinese She population / Y. Lin, X. Lai, G. Chen [et al.] // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2012. – Vol. 35. – № 5. – P. 305-313.

214. Prevalence and risk factors associated with prehypertension in Shunde District, southern China / Y. Huang, W. Qiu, C. Liu [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – № 11. – P. e006551. – doi: 10.1136/bmjopen-2014-006551.
215. Prevalence and risk factors associated with prehypertension: identification of foci for primary prevention of hypertension / J.W. Sit, L. Sijian, E.M. Wong [et al.] // *Journal Cardiovascular Nursing*. – 2010. – Vol. 25. – № 6. – P. 461-469.
216. Prevalence and risk factors for prehypertension and hypertension in five Indian cities / R.B. Singh, J. Fedacko, D. Pella [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2011. – Vol. 66. – № 1. – P. 29-37.
217. Prevalence and risk factors of pre-hypertension among adults of Zhejiang province / F.R. Fei, Z. Ye, L.M. Cong [et al.] // *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 311-315.
218. Prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in Southern China / L. Hu, X. Huang, C. You [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. e0170238.
219. Prevalence and risk factors of pre-hypertension in Congolese pre and post menopausal women / M. Muchanga, F.B. Lepira, R. Tozin [et al.] // *African Health Sciences*. – 2016. – Vol. 16. – № 4. – P. 979-985.
220. Prevalence and Risks Factors of Prehypertension in Africa: A Systematic Review / K.S. Malik, K.A. Adoubi, J. Kouame [et al.] // *Annals of Global Health*. – 2022. – Vol. 88. – № 1. – P. 13.
221. Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban ambulatory adult population: AsuRiesgo study, Paraguay / G. Chaves, N. Brítez, V. Maciel [et al.] // *Revista Panamericana de Salud Pública*. – 2015. – Vol. 38. – № 2. – P. 136-143.
222. Prevalence of Hypertension and 10-Year Cardiovascular Disease Risk Among Older Adults Living in Quanzhou, A Coastal Region of Southeast China / H. Lin, Y. Wu, J. Wu [et al.] // *Risk Management and Healthcare Policy*. – 2022. – Vol. 15. – P. 1045-1053.
223. Prevalence of hypertension and prehypertension among a coastal population in south India: baseline findings from a population-based health registry project in

- Kerala / T.N. Anand, M. Shaffi, A.M. Pillai [et al.] // *Public Health*. – 2018. – Vol. 155. – P. 107-109.
224. Prevalence of hypertension and prehypertension and its associated cardioembolic risk factors; a population based cross-sectional study in Alkharj, Saudi Arabia / A. Aldiab, M.M. Shubair, J.M. Al-Zahrani [et al.] // *BMC Public Health*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 1327. – doi: 10.1186/s12889-018-6216-9.
225. Prevalence of hypertension and prehypertension in a community - based primary health care program villages at central India / R. Premkumar, J. Pothen, J. Rima [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2016. – Vol. 68. – № 3. – P. 270-277.
226. Prevalence of hypertension and prehypertension in Nepal: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, P. Guo, B.M. Karmacharya [et al.] // *Global health research and policy*. – 2019. – Vol. 4. – № 1. – doi: 10.1186/s41256-019-0102-6.
227. Prevalence of hypertension and pre-hypertension in the Middle East region: a systematic review & meta-analysis / H. Okati-Aliabad, A. Ansari-Moghaddam, S. Kargar [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2022. – Vol. 36. – № 9. – P. 794-804.
228. Prevalence of prehypertension and associated factors in women / J. do Carmo Rocha, M.T. Bustamante Teixeira, G. Azevedo e Silva [et al.] // *Investigacion y educacion en enfermeria*. – 2014. – Vol. 32. – № 3. – P. 471-479.
229. Prevalence of prehypertension and associated risk factors among Chinese adults from a large-scale multi-ethnic population survey / T. Xu, J. Liu, G. Zhu [et al.] // *BMC Public Health*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – doi: 10.1186/s12889-016-3411-4.
230. Prevalence of prehypertension and associated risk factors among health check-up population in Guangzhou, China / R. Wang, X. Lu, Y. Hu [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 16424.
231. Prevalence of prehypertension and associated risk factors in a rural Taiwanese adult population / S.J. Lin, K.T. Lee, K.C. Lin [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 144. – № 2. – P. 269-273.

232. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study / C. Erem, A. Hacıhasanoglu, M. Kocak [et al.] // *Journal Public Health*. – 2009. – Vol. 31. – № 1. – P. 47-58.
233. Prevalence of pre-hypertension and hypertension, awareness, treatment, and control of hypertension, and cardiovascular risk factors in postmenopausal women / M. Eghbali-Babadi, A. Khosravi, A. Feizi [et al.] // *ARYA Atheroscler*. – 2021. – Vol. 17. – № 5. – P. 1-9.
234. Prevalence of prehypertension and its associated factors among adults visiting outpatient clinic in Northeast Malaysia / S.N. Rafan, R. Zakaria, S.B. Ismail [et al.] // *Journal of Taibah University medical sciences*. – 2018. – Vol. 13. – № 5. – P. 459-464.
235. Prevalence of prehypertension and its risk factors in midlife and late life: Indonesian family life survey 2014-2015 / A. Lydia, S. Setiati, C.H. Soejono [et al.] // *BMC Public Health*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 493.
236. Prevalence of Prehypertension in Mexico and Its Association with Hypomagnesemia / M. Rodríguez-Ramírez, L.E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 28. – № 8. – P. 1024-30
237. Prevalence, associated factors and relationship between prehypertension and hypertension: a study of two ethnic African populations in Northern Nigeria / S. Isezuo, A. Sabir, A. Ohwovorilole [et al.] // *J. Hum. Hypertens*. – 2011. – Vol. 25. – № 4. – P. 224–230.
238. Prevalence, awareness and control of hypertension among sanitary workers employed in a tertiary care centre in Puducherry, South India / V. Jayaseelan, K. Debnath, Y. Krishnamoorthy [et al.] // *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2020. – Vol. 24. – № 2. – P. 119-124.
239. Prevalence, awareness and risk factors of hypertension in southwest of Iran / L. Yazdanpanah, H. Shahbazian, H. Shahbazian [et al.] // *Journal of renal injury prevention*. – 2015. – Vol. 4. – № 2. – P. 51-56.

240. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Nigeria in 1995 and 2020: A systematic analysis of current evidence / D. Adeloye, E.O. Owolabi, D.B. Ojji [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2021. – Vol. 23.– № 5. – P. 963-977.
241. Prevalence, treatment patterns, and risk factors of hypertension and pre-hypertension among Bangladeshi adults / M. Rahman, M.M. Zaman, J.Y. Islam [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2018. – Vol. 32. – № 5. – P. 334-348.
242. Prognosis of Prehypertension Without Progression to Hypertension / T.J. Niiranen, M.G. Larson, E.L. McCabe [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – № 13. – P. 1262- 1264. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029317.
243. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease / Y. Ishikawa, J. Ishikawa, S. Ishikawa [et al.] // *Journal Epidemiology*. – 2017. – Vol. 27. – № 1. – P. 8-13.
244. Progression from prehypertension to hypertension in a Jamaican cohort: incident hypertension and its predictors / T.S. Ferguson, N. Younger, M.K. Tulloch-Reid [et al.] // *West Indian Medical Journal*. – 2010. – Vol. 59, № 5. – P. 486-493.
245. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks / A. Selassie, C.S. Wagner, M.L. Laken [et al.] // *Hypertension Journal*. – 2011. – Vol. 58. – № 4. – P. 579-587.
246. Progression rate from new-onset pre-hypertension to hypertension in Korean adults / S.J. Kim, J. Lee, C.M. Nam [et al.] // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 75. – № 1. – P. 135-140.
247. Rahmanian, K. The prevalence of pre-hypertension and its association to established cardiovascular risk factors in south of Iran / K. Rahmanian, M. Shojaie // *BMC Research Notes*. – 2012. – Vol. 5. – P. 1-6.
248. Ravi, M.R. Prevalence of prehypertension in a rural district of Southern India / M.R. Ravi, N.C. Ashok, M. Renuka // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2015. – Vol. 6. – P. 84.

249. Recent development of risk-prediction models for incident hypertension: An updated systematic review / D. Sun, J. Liu, L. Xiao [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 10. – P. e0187240. – doi: 10.1371/journal.pone.0187240.
250. Relationship between increased systemic inflammation and impaired aortic elasticity in young patients with prehypertension / T. Celik, C. Yuksel S. Demirkol [et al.] // *Blood pressure monitors*. – 2011. – Vol. 16. – № 2. – P. 55-61.
251. Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension / J.F. Navarro-González, C. Mora, M. Muros [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2013. – Vol. 27. – № 2. – P. 119-125.
252. Relationship between prehypertension and incidence of chronic kidney disease in a general population: a prospective analysis in central south China / X. Cao, X. Xie, J. Zhou [et al.] // *International urology and nephrology*. – 2014. – Vol. 46. – № 11. – P. 2183-2189.
253. Relevance of prehypertension as a diagnostic category in asymptomatic adults / F.C. Nary, R.D. Santos, A.G. Laurinavicius [et al.] // *Einstein*. – 2013. – Vol. 11. – № 3. – P. 303-309.
254. Risk factors for prehypertension and their interactive effect: a cross-sectional survey in China / J. Song, X. Chen, Y. Zhao [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 182.
255. Risk factors for prehypertension in the community: a prospective analysis from the Western New York Health Study / R.P. Donahue, S. Stranges, L. Rafalson [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 24. – № 2. – P. 162-167.
256. Risk factors of pre-hypertension and hypertension among non-pregnant women of reproductive age in northeastern Tanzania: a community based cross-sectional study / O.A. Msemu, C. Schmiegelow, B.B. Nielsen [et al.] // *Tropical Medicine & International Health*. – 2018. – Vol. 23. – № 11. – P. 1176-1187.
257. Risk factors of prehypertension and hypertension among workers at public elderly welfare facilities in Taiwan: A cross-sectional survey / P.Y. Lin, C.C. Chang, C.Y.

- Tung [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – № 8. – P. e24885. – doi: 10.1097/MD.00000000000024885.
258. Risk of progression to hypertension in a rural Chinese women population with prehypertension and normal blood pressure / Z. Sun, L. Zheng, R. Detrano [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 23. – № 6. – P. 627-632.
259. Rous J. Протокол и практическое руководство. Общенациональная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme (CINDI) / J. Rous // *ВОЗ*. – 1996.
260. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension / U.O. Wenzel, M. Bode, C. Kurts [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2019. – Vol. 176. – № 12. – P. 1853-1863.
261. Serum concentration of uric acid associated with prehypertension among Chinese population / X. Bao, Q. Wang, G. Chen [et al.] // *Angiology*. – 2014. – Vol. 65. – № 9. – P. 800-805.
262. Serum C-reactive protein level and prehypertension in two Asian populations / C. Sabanayagam, A. Shankar, J. Lee [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2013. – Vol. 27. – № 4. – P. 231-236.
263. Serum uric acid and prehypertension among adults free of cardiovascular diseases and diabetes: baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) / P.A. Lotufo, C.P. Baena, I.S. Santos [et al.] // *Angiology*. – 2016. – Vol. 67. – № 2. – P. 180-186.
264. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study / L. Liu, Y. Gu, C. Li [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2017. – Vol. 31. – № 2. – P. 116-120.
265. Sex difference of the prevalence and risk factors associated with prehypertension among urban Chinese adults from 33 communities of China: the CHPSNE study / G.H. Dong, D. Wang, M.M. Liu [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 485-491.

266. Sex differences in prevalence and associated factors of prehypertension and hypertension among Bangladeshi adults / G.M. Al Kibria, V. Burrowes, A. Choudhury [et al.] // *International Journal of Cardiology Hypertension*. – 2019. – Vol. 1. – P. 100006.
267. Sex disparity in blood pressure levels among nigerian health workers / A.M. Adeoye, A. Adebisi, M.O. Owolabi [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2016. – Vol. 18. – № 7. – P. 685-689.
268. Sex-specific predictors of the prehypertension-to-hypertension progression: community-based cohort of a West-Asian population / M. Bozorgmanesh, H. Ghoreishian, R. Mohebi [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – Vol. 21. – № 8. – P. 956-963.
269. Shimomura, T. Associations of cardiovascular risk factors with prehypertension and hypertension in women / T. Shimomura, I. Wakabayashi // *Blood Pressure*. – 2012. – Vol. 21. – № 6. – P. 345-351.
270. Shoda, T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI–VaSera / T. Shoda // *ME Times*. – Tokyo, 2005. – Vol. 7.
271. Singh, S. Prevalence and associated risk factors of hypertension: a cross-sectional study in urban Varanasi / S. Singh, R. Shankar, G.P. Singh // *International journal of hypertension*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5491838.
272. Socioeconomic determinants of hypertension and prehypertension in Peru: Evidence from the Peruvian Demographic and Health Survey / D. Chambergo-Michilot, A. Rebatta-Acuña, C.J. Delgado-Flores [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. e0245730. – doi: 10.1371/journal.pone.
273. Srivastava, A. Prehypertension / A. Srivastava, T.M. Mirza, S. Sharan – StatPearls Publishing, 2022.
274. Study on the prevalence of prehypertension among residents living in the communities in Zhejiang / W. Yu, L. Yang, J. Yan [et al.] // *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. – 2013. – Vol. 34. – № 11. – P. 1059-1062.

275. Subclinical target organ damage in normotensive and prehypertensive patients / H. Yi, W.Z. Zhang, H. Zhang [et al.] // *Minerva Cardioangiologica*. – 2016. – Vol. 65. – № 1. – P. 16-23.
276. Syed, S.B. Association of aldosterone and cortisol with cardiovascular risk factors in prehypertension stage / S.B. Syed, M.A. Qureshi // *International Journal Hypertension*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 906327. – doi: 10.1155/2012/906327.
277. Tadic, M. Prehypertension: unresolved problem / M. Tadic, C. Cuspidi // *Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 38. – № 3. – P. 558-559. – doi: 10.1097/HJH.0000000000002331.
278. The association between high-sensitivity C-reactive protein and blood pressure in Yi people / L. Pan, G. Li, S. Wan [et al.] // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 991. – doi: 10.1186/s12889-019-7324-x.
279. The influence of prehypertension, hypertension, and glycated hemoglobin on the development of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) / J.Y. Jung, C.M. Oh, J.H. Ryoo [et al.] // *Endocrine*. – 2018. – Vol. 59. – № 3. – P. 593-601.
280. The prevalence and associated factors for prehypertension and hypertension in Cambodia / V. Gupta, J.P. LoGerfo, P.P. Rainsey [et al.] // *Heart Asia*. – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 253-258.
281. The prevalence and heterogeneity of prehypertension: a meta-analysis and meta-regression of published literature worldwide / X. Guo, L. Zheng, X. Zhang [et al.] // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2012. – Vol. 23. – № 1. – P. 44-50.
282. The prevalence and predictors of pre-hypertension and hypertension in Kherameh cohort study: a population - based study on 10,663 persons in south of Iran / A. Rezaianzadeh, F. Jafari, S.E. Sadeghi [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2021. – Vol. 35. – № 3. – P. 257-264.
283. The prevalence of pre-hypertension and hypertension in an Iranian urban population / A. Khosravi, M.H. Emamian, M. Shariati [et al.] // *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*. – 2014. – Vol. 21. – № 2. – P. 127-135.

284. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects / A. Shinkov, A.M. Borissova, R. Kovatcheva [et al.] // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2014. – Vol. 58. – № 9. – P. 926-32. – doi: 10.1590/0004-2730000003538.
285. The relationship of depression with the level of blood pressure in population-based Kangbuk Samsung Health Study / S.K. Park, J.Y. Jung, J.H. Ryoo [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension.* – 2018. – Vol. 12. – № 5. – P. 356-363.
286. Towards prevention of hypertension in Nigeria: a study of prehypertension and its associations among apparently healthy adults in Umuahia, South-East Nigeria / C.G. Okwuonu, S.C. Ngoka, O.J. Chimezie [et al.] // *International Journal of Preventive Medicine.* – 2015. – Vol. 6. – P. 61.
287. Trends in prehypertension and hypertension risk factors in US adults: 1999–2012 / J.N. Booth III, J. Li, L. Zhang [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 70. – № 2. – P. 275-284.
288. Trends of status of hypertension in southern China, 2012-2019 / L. Liu, C.L. Chen, K. Lo [et al.] // *International journal of general medicine.* – 2020. – Vol. 13. – P. 599-608.
289. Umuerri, E.M. Prevalence and correlates of prehypertension and hypertension among adults in Delta State, Nigeria: a cross-sectional community-based study / E.M. Umuerri, H.O. Aiwuyo // *Ghana Medical Journal.* – 2020. – Vol. 54. – № 1. – P. 48-57.
290. Variability of metabolic risk factors associated with prehypertension in males and females: a cross-sectional study in China / B. Liu, X. Dong, Y. Xiao [et al.] // *Archives of Medical Science.* – 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. 766-772.
291. Wakabayashi, I. Alcohol intake and atherosclerotic risk factors in normotensive and prehypertensive men / I. Wakabayashi // *American Journal of Hypertension.* – 2011. – Vol. 24. – № 9. – P. 1007-1014.

292. Wakabayashi I. Stronger associations of obesity with prehypertension and hypertension in young women than in young men / Wakabayashi I. // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30(7). – P. 1423-9.
293. Xu, T. Prehypertension-new insights for health risks / T. Xu, Y. Huang // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12. – № 7. – P. 440.
294. Yu, E.S. Incidence and risk factors for progression from prehypertension to hypertension: a 12-year Korean Cohort Study / E.S. Yu, K. Hong, B.C. Chun // *Journal of hypertension*. – 2020. – Vol. 38. – № 9. – P. 1755-1762.
295. Yue, M. Meta-analysis on the risk of all-cause mortality and cardiovascular death in the early stage of hypertension / M. Yue, H. Zhang, R. Li // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 29. – № 4. – P. 1343-1351.
296. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67. – P. 361-370.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Однонуклеотидные полиморфизмы, включенные в расчет полигенного риска артериальной гипертензии (finngen_R7_I9_HYPERTENSION).

rsid	P	rsid	P	rsid	P
rs115839615	4,03E-05	rs4732750	6,47E-05	rs57601380	2,80E-06
rs34957002	4,61E-05	rs13250379	6,96E-05	rs58222584	2,86E-06
rs2232359	8,38E-06	rs35102495	6,98E-05	rs12579705	2,85E-06
rs76895520	5,52E-05	rs35117969	7,30E-05	rs12580593	2,86E-06
rs6604664	9,67E-05	rs11136008	7,26E-05	rs12578214	2,87E-06
rs61820076	8,98E-06	rs17479454	9,95E-05	rs12580617	2,85E-06
rs76328950	7,53E-05	rs35386738	9,99E-05	rs12822156	2,86E-06
rs79860077	5,56E-05	rs9642709	8,05E-05	rs12816598	2,87E-06
rs149992240	9,26E-05	rs17619405	8,99E-05	rs7975828	2,90E-06
rs2342269	9,21E-05	rs62501973	8,90E-05	rs7975839	2,87E-06
rs1394061	8,50E-05	rs62501974	8,61E-05	rs35294650	2,90E-06
rs1503795	8,42E-05	rs62501975	7,61E-05	rs4397926	2,91E-06
rs4339844	8,36E-05	rs62501976	7,62E-05	rs4520672	2,78E-06
rs7534211	3,59E-05	rs62501977	6,51E-05	rs4465436	2,93E-06
rs7541987	8,96E-05	rs12541729	6,14E-05	rs4397927	2,98E-06
rs7531997	3,27E-05	rs56282260	6,03E-05	rs4384445	2,96E-06
rs7520338	8,92E-05	rs17619470	4,19E-05	rs12822698	3,25E-06
rs6683409	9,20E-05	rs59618676	4,22E-05	rs12822872	4,51E-06
rs148197092	3,89E-05	rs188852604	1,39E-05	rs12822873	4,89E-06
rs79691730	7,40E-05	rs113402158	4,77E-05	rs61936005	2,66E-06
rs6761555	5,06E-05	rs142594944	3,18E-05	rs34107719	2,88E-06
rs11903132	6,85E-05	rs113634057	7,42E-05	rs34696166	2,89E-06

Продолжение приложения А

rsid	P	rsid	P	rsid	P
rs4261679	5,77E-05	rs66698379	7,98E-05	rs35217167	2,87E-06
rs7584818	4,45E-05	rs2060536	4,15E-05	rs35751776	2,88E-06
rs13432702	6,49E-05	rs116969192	9,15E-05	rs56709177	2,87E-06
rs11689397	1,26E-05	rs3922774	6,64E-05	rs36034062	2,87E-06
rs10445965	4,95E-05	rs72688224	3,17E-05	rs35380863	2,89E-06
rs12617691	8,12E-05	rs72688225	3,25E-05	rs61934067	2,68E-06
rs10445906	7,51E-05	rs72688226	4,47E-05	rs12581145	2,87E-06
rs10445907	6,76E-05	rs17803228	5,80E-05	rs12579565	2,86E-06
rs12620310	6,28E-05	rs72688230	6,57E-05	rs35819227	2,87E-06
rs114896089	9,40E-05	rs1129993	1,45E-05	rs77995004	2,86E-06
rs17268123	5,65E-05	rs2568409	2,56E-05	rs35639493	3,39E-06
rs17189545	3,28E-05	rs2568411	4,21E-05	rs111745192	4,14E-06
rs149116343	9,68E-05	rs2568414	4,24E-05	rs78450092	2,81E-06
rs79829307	8,75E-05	rs2579868	2,54E-05	rs34919598	2,83E-06
rs76043348	8,46E-05	rs2719209	2,85E-05	rs61934073	1,83E-06
rs77472570	8,47E-05	rs7006807	5,46E-05	rs2401058	3,01E-05
rs116453537	9,39E-05	rs111970659	6,04E-05	rs2401057	2,87E-06
rs115670318	4,80E-05	rs7017294	7,51E-05	rs4842421	2,74E-05
rs201693905	8,93E-05	rs12678134	4,30E-05	rs4842422	3,89E-05
rs78114196	7,60E-05	rs372376937	7,79E-05	rs17709353	3,82E-05
rs11886631	4,44E-05	rs144383408	5,99E-05	rs56335055	3,62E-05
rs112470174	4,37E-05	rs71510399	8,88E-05	rs4390417	4,00E-06
rs7561165	8,12E-05	rs35838655	8,43E-05	rs4390418	3,43E-06
rs7591094	7,53E-05	rs34693014	9,87E-05	rs61934075	1,75E-05
rs1508600	6,30E-05	rs35141683	8,72E-05	rs17765985	1,77E-05
rs12613418	9,40E-05	rs895848	9,68E-05	rs61934076	2,02E-05
rs6720677	6,49E-05	rs567727837	2,05E-05	rs61099764	7,28E-05
rs6749695	6,35E-05	rs145622410	6,16E-05	rs3935340	1,70E-05

Продолжение приложения А

rsid	P	rsid	P	rsid	P
rs4392224	8,33E-05	rs7040073	2,48E-05	rs4761485	9,21E-05
rs11884813	8,12E-05	rs148688470	1,29E-05	rs12580908	1,13E-05
rs13389333	4,90E-05	rs116782392	3,97E-06	rs61934078	9,32E-05
rs10199597	5,78E-05	rs4571828	7,94E-05	rs17709807	3,28E-06
rs148333611	7,16E-05	rs7040555	2,48E-05	rs117482844	7,90E-05
rs13067740	8,47E-05	rs10868722	3,52E-05	rs871568	8,49E-05
rs883212	6,36E-05	rs2578248	4,83E-05	rs4759696	8,48E-05
rs7612822	4,55E-05	rs2814851	3,55E-05	rs116876406	9,72E-05
rs73198843	9,29E-05	rs2778019	5,04E-05	rs151054958	4,04E-05
rs6789306	5,48E-05	rs2438404	5,73E-05	rs9597181	8,50E-05
rs7636866	1,98E-05	rs2099631	5,30E-05	rs9597185	9,27E-05
rs73006999	5,61E-05	rs1888877	4,50E-05	rs7317914	5,10E-05
rs73008903	6,16E-05	rs1888879	7,29E-05	rs67348354	9,36E-05
rs73008905	5,88E-05	rs140253935	5,62E-05	rs191092964	7,98E-05
rs73008907	5,63E-05	rs117727231	6,90E-05	rs34531947	2,38E-05
rs57275328	5,67E-05	rs113854545	4,89E-05	rs12888629	2,26E-05
rs55899470	4,44E-05	rs111738450	4,88E-05	rs11851326	2,23E-05
rs57824095	6,01E-05	rs61847291	8,72E-05	rs10138943	2,12E-05
rs1991781	6,39E-05	rs118165000	8,88E-05	rs57029586	2,39E-05
rs58418105	4,06E-05	rs138904589	7,19E-05	rs28704156	2,56E-05
rs77577446	5,67E-05	rs183314667	6,86E-05	rs28431107	2,35E-05
rs6444428	2,23E-05	rs144352950	1,43E-05	rs12323410	2,56E-05
rs6764651	2,04E-05	rs117330265	1,40E-05	rs8014468	2,18E-05
rs1425114	2,04E-05	rs145563756	1,41E-05	rs2415788	2,23E-05
rs13063025	2,06E-05	rs7087199	2,27E-05	rs11157334	2,29E-05
rs115222250	4,08E-05	rs1326846	2,62E-05	rs10137241	2,43E-05
rs9884700	7,30E-05	rs12779981	6,97E-06	rs12892917	3,58E-05
rs1472089	5,88E-05	rs7907215	8,39E-06	rs4459471	3,85E-05

Продолжение приложения А

rsid	P	rsid	P	rsid	P
rs4862913	5,92E-05	rs7919251	8,58E-06	rs11851779	3,60E-05
rs4862914	5,95E-05	rs7919262	8,56E-06	rs11847444	3,60E-05
rs4862915	6,08E-05	rs7905038	8,50E-06	rs56304311	5,05E-05
rs4862916	6,02E-05	rs7922885	8,43E-06	rs12887320	5,07E-05
rs11932705	8,02E-05	rs1887183	8,84E-06	rs4465515	5,84E-05
rs1472088	5,82E-05	rs1887184	9,14E-06	rs4636814	5,46E-05
rs1472087	6,06E-05	rs1887185	1,01E-05	rs8005238	5,02E-05
rs13125938	6,08E-05	rs1887186	9,72E-06	rs10133365	4,24E-05
rs13125351	6,94E-05	rs4994943	9,20E-06	rs74076459	4,20E-05
rs13146534	6,81E-05	rs4994945	8,75E-06	rs4904493	2,50E-05
rs13116655	8,23E-05	rs4994946	8,76E-06	rs74076485	4,22E-05
rs9997136	8,28E-05	rs7896252	8,79E-06	rs4904495	4,43E-05
rs112863477	8,46E-05	rs12778542	8,83E-06	rs58537063	5,84E-05
rs75783278	9,86E-05	rs12778920	8,79E-06	rs10137502	1,28E-05
rs10014532	8,01E-05	rs12779739	8,83E-06	rs57111107	6,01E-06
rs4358394	7,87E-05	rs12761749	8,99E-06	rs117976953	5,89E-05
rs17005000	8,86E-05	rs12784961	7,18E-06	rs78575803	7,01E-05
rs10028468	7,58E-05	rs7901360	4,56E-06	rs8033616	6,11E-05
rs78219478	7,31E-05	rs7901249	4,53E-06	rs17399591	9,27E-05
rs115482324	7,35E-05	rs7901486	3,56E-06	rs691432	6,98E-05
rs28878812	7,08E-05	rs35499322	9,81E-06	rs115413563	5,42E-05
rs117815135	6,71E-05	rs112588641	1,21E-05	rs74534952	3,69E-05
rs77738632	6,12E-05	rs7905702	8,91E-06	rs149212160	3,87E-05
rs79671751	8,62E-05	rs188628524	3,66E-05	rs117672892	3,81E-05
rs2667093	3,60E-05	rs117746749	3,69E-05	rs117649768	3,56E-05
rs336365	5,73E-05	rs117266878	3,55E-05	rs58221620	7,16E-05
rs10519618	1,82E-05	rs189159213	3,51E-05	rs149116503	2,96E-05
rs10003401	9,71E-05	rs117621873	2,67E-06	rs12899543	5,45E-05

Продолжение приложения А

rsid	P	rsid	P	rsid	P
rs3113522	5,98E-05	rs139480601	1,67E-06	rs6496728	7,79E-05
rs137945703	9,48E-06	rs116392706	3,53E-06	rs111569386	9,85E-05
rs144666147	9,42E-06	rs116971403	4,09E-06	rs72784936	1,57E-05
rs62355224	6,79E-05	rs115484347	4,52E-06	rs11642605	9,02E-05
rs113670432	3,27E-05	rs116388418	3,49E-06	rs7192567	4,51E-05
rs56277039	4,57E-06	rs114847812	6,02E-06	rs60169561	2,76E-05
rs12192802	5,24E-05	rs117112118	1,03E-05	rs17369468	3,39E-05
rs10948274	4,09E-05	rs143913388	9,47E-06	rs7223364	3,72E-05
rs12528380	4,06E-05	rs139440708	9,03E-06	rs111301120	8,97E-05
rs58098106	4,16E-05	rs185594809	5,59E-06	rs74824939	2,83E-07
rs118083002	7,19E-05	rs116540375	6,19E-05	rs148589938	3,53E-07
rs118163737	7,53E-05	rs116509278	6,38E-06	rs116850893	5,35E-07
rs34077951	9,37E-05	rs58260616	4,97E-06	rs80233240	5,90E-07
rs35746254	4,85E-05	rs117097042	3,76E-06	rs147486581	5,42E-07
rs73034898	6,83E-05	rs114493219	2,56E-05	rs184910528	4,52E-08
rs55814918	9,04E-05	rs145665031	5,42E-06	rs117187583	6,85E-08
rs73322770	4,34E-05	rs114659523	5,08E-06	rs140204769	5,15E-05
rs73322771	9,28E-05	rs113907713	5,46E-06	rs55647961	1,36E-05
rs10244537	8,85E-05	rs112782175	2,26E-06	rs72957243	4,96E-06
rs193002938	9,09E-06	rs112652550	3,09E-07	rs4797434	5,50E-06
rs80224817	6,19E-05	rs112714570	1,85E-06	rs9807725	4,02E-06
rs117797839	8,85E-05	rs111679347	1,34E-07	rs12456019	3,99E-06
rs116846303	5,08E-05	rs113318557	9,58E-08	rs55680928	4,72E-06
rs143122537	5,66E-05	rs112161844	2,57E-05	rs68078388	5,03E-06
rs117922729	6,02E-05	rs182264010	6,70E-06	rs72957256	6,75E-06
rs140822985	6,06E-05	rs117959131	2,53E-05	rs55641962	9,97E-06
rs149732031	6,14E-05	rs7950324	7,38E-05	rs2186946	9,14E-05
rs145223512	5,18E-05	rs1216595	8,88E-05	rs1107722	6,93E-05

Продолжение приложения А

rsid	P	rsid	P	rsid	P
rs147110581	5,17E-05	rs73140185	9,79E-05	rs8088457	6,96E-05
rs148178157	5,19E-05	rs73140186	9,79E-05	rs75293650	6,99E-05
rs142303909	4,63E-05	rs149236391	1,20E-05	rs75753758	6,97E-05
rs139606340	4,53E-05	rs190692905	9,03E-06	rs2155745	6,85E-05
rs12055933	4,29E-06	rs310787	6,63E-05	rs1618609	5,33E-05
rs1729452	7,86E-05	rs11115103	9,92E-05	rs78269112	3,85E-05
rs12705149	7,11E-05	rs10862396	9,42E-05	rs145137250	6,21E-05
rs12705150	6,82E-05	rs2895904	9,52E-05	rs247768	9,70E-05
rs2256079	2,11E-05	rs4438123	6,42E-05	rs145556686	9,00E-05
rs2429832	1,41E-05	rs12367202	9,09E-05	rs77923004	9,82E-05
rs1108722	1,52E-05	rs12367212	9,09E-05	rs74179799	1,44E-05
rs1547470	5,54E-05	rs2401005	9,17E-05	rs35076304	1,61E-05
rs2536063	3,16E-05	rs2117024	8,82E-05	rs35804972	1,98E-05
rs28563985	2,92E-05	rs2117025	9,22E-05	rs35065570	1,30E-05
rs7781526	4,05E-05	rs1836058	9,53E-05	rs35009207	1,20E-05
rs2727545	6,78E-05	rs1836060	9,10E-05	rs35313835	1,09E-05
rs885273	1,44E-05	rs11115107	8,96E-05	rs55686548	4,49E-05
rs118143047	5,56E-05	rs10778841	9,47E-05	rs74321333	5,10E-05
rs4831801	4,94E-05	rs12099539	9,45E-05	rs75989757	2,73E-05
rs62492074	1,72E-05	rs1594738	9,04E-05	rs7363475	4,46E-05
rs17478040	8,46E-05	rs10862399	6,17E-05	rs6514068	2,79E-05
rs13265718	8,46E-05	rs1433342	1,86E-05	rs6017722	2,92E-05
rs13266988	8,77E-05	rs35434886	4,64E-06	rs6032628	2,70E-05
rs17478366	8,71E-05	rs61935999	3,61E-06	rs4077554	2,71E-05
rs17387237	8,72E-05	rs7295494	3,59E-06	rs906467	3,12E-05
rs12155559	8,65E-05	rs12811362	3,37E-06	rs6011983	3,10E-05
rs13262948	8,65E-05	rs2895921	5,17E-05	rs9977857	1,84E-05
rs17478513	7,42E-05	rs7489203	2,59E-06	rs207540	1,91E-05

Продолжение приложения А

rsid	P	rsid	P	rsid	P
rs1841310	7,50E-05	rs12826390	2,57E-06	rs2828533	5,61E-05
rs35430328	7,37E-05	rs59195038	2,78E-06	rs2844302	2,37E-05
rs961334	7,29E-05	rs12814986	3,78E-06	rs56715367	2,35E-05
rs1841310	7,50E-05	rs12826390	2,57E-06	rs2828533	5,61E-05
rs35430328	7,37E-05	rs59195038	2,78E-06	rs2844302	2,37E-05
rs961334	7,29E-05	rs12814986	3,78E-06	rs56715367	2,35E-05
rs17387538	6,17E-05	rs35971140	2,86E-06	rs67534209	2,73E-05
rs35683471	6,16E-05	rs12816152	2,65E-06	rs2832325	9,84E-05
rs35594916	6,97E-05	rs12814240	2,84E-06	rs2832328	8,71E-05
rs34858968	6,26E-05	rs57841647	2,84E-06	rs151129098	6,52E-06
rs4732749	6,58E-05	-	-	-	-