

# Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах “маскированной” артериальной гипертонии

Гельцер Б. И.<sup>1</sup>, Орлова-Ильинская В. В.<sup>1</sup>, Ветрова О. О.<sup>1</sup>, Котельников В. Н.<sup>1</sup>, Карпов Р. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет Минобрнауки России. Владивосток;

<sup>2</sup>ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии. Томск, Россия

**Цель.** Оценка взаимосвязей индикаторов кардиометаболического риска у больных с различными фенотипами маскированной артериальной гипертонии (МАГ).

**Материал и методы.** В одномоментное исследование включены 207 мужчин с медианой возраста 34,6 лет [32,3; 36,3], подвергавшихся систематическому воздействию профессиональных стрессоров. У всех обследованных клиническое артериальное давление (АД) было в пределах нормы, а в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды его повышения. Проводили суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Определяли уровень общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ). Рассчитывали индексы: массы тела, висцерального ожирения, продуктов накопления липидов, отношение окружности талии к росту. Проводили кластеризацию данных СМАД, рассчитывали отношение шансов ассоциации факторов кардиометаболического риска с отдельными фенотипами МАГ.

**Результаты.** МАГ была диагностирована у 142 (68,6%) обследованных, разделенных на 3 кластера: систоло-диастолическую — СДМАГ (50,7%), изолированную систолическую — ИСМАГ (27,5%) и изолированную диастолическую — ИДМАГ (21,8%). Нарушения липидного обмена, висцеральное ожирение, увеличение ТКИМ и наличие атеросклеротических бляшек чаще фиксировались при СДМАГ и ИДМАГ.

Уровни ОХС, ХС ЛНП и ТКИМ были максимальными у лиц с ИДМАГ. Результаты анализа отношения шансов указывали на достоверные ассоциации фенотипов СДМАГ и ИДМАГ с индикаторами висцерального ожирения, ТКИМ, ТГ, ОХС, ХС ЛНП и ТГ/ХС ЛВП.

**Заключение.** Кластеризация данных СМАД у лиц с МАГ и сопоставление её отдельных фенотипов с факторами кардиометаболического риска дополняет их клинико-функциональную характеристику и может быть полезным инструментом для совершенствования персонализированных программ профилактики и терапии.  
**Ключевые слова:** маскированная артериальная гипертония, факторы риска, кластерный анализ.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01077.

Поступила 27/11-2019

Рецензия получена 11/02-2020

Принята к публикации 03/06-2020



**Для цитирования:** Гельцер Б. И., Орлова-Ильинская В. В., Ветрова О. О., Котельников В. Н., Карпов Р. С. Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах “маскированной” артериальной гипертонии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2422. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2422

## Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension

Geltser B. I.<sup>1</sup>, Orlova-Ilyinskaya V. V.<sup>1</sup>, Vetrova O. O.<sup>1</sup>, Kotelnikov V. N.<sup>1</sup>, Karpov R. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University. Vladivostok; <sup>2</sup>Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute. Tomsk, Russia

**Aim.** To assess the relationship of cardiometabolic risk factors in patients with various phenotypes of masked hypertension (MH).

**Material and methods.** The study included 207 men with a median age of 34,6 years [32,3; 36,3] being systematically stressed. All examined patients had normal clinical blood pressure (BP), and there was no history of its increase. We conducted 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), carotid duplex scan with determination of the intima-media thickness (IMT). The levels of total cholesterol (TC), low (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) were determined. Body mass index, visceral adiposity index, lipid accumulation product index and waist-to-height ratio were calculated. We performed clustering of ABPM data, calculated the odds ratio of asso-

ciation between cardiometabolic risk factors and certain MH phenotypes.

**Results.** MH was diagnosed in 142 (68,6%) patients examined, divided into 3 clusters: systolic-diastolic — SDMH (50,7%), isolated systolic — ISMH (27,5%) and isolated diastolic — IDMH (21,8%). Impaired lipid metabolism, visceral adiposity, IMT increase and atherosclerotic plaques were more often recorded in patients with SDMH and IDMH. The levels of TC, LDL-C and IMT were highest in individuals with IDMH. Odds ratio analysis indicated significant associations of SDMH and IDMH phenotypes with indicators of visceral adiposity, IMT, TG, TC, LDL-C and TG/HDL-CI.

**Conclusion.** Clustering of ABPM data in individuals with MH and comparing related phenotypes with cardiometabolic risk factors comple-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vkotelnikov@hotmail.com

Тел.: +7 (914) 795-32-07

[Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Орлова-Ильинская В. В. — студент Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9667-6149, Ветрова О. О. — аспирант Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5483-2927, Котельников В. Н.\* — д.м.н., профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Карпов Р. С. — д.м.н., академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316].

ments their clinical and functional characteristics and can be a useful tool for improving customized prevention and therapy programs.

**Key words:** masked hypertension, risk factors, cluster analysis.

**Relationships and Activities.** The study was financially supported by the Russian Federal Property Fund (project № 19-29-01077).

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Orlova-Ilyinskaya V. V. ORCID: 0000-0002-9667-6149, Vetrova O. O. ORCID: 0000-0001-5483-2927, Kotelnikov V. N.\* ORCID: 0000-0001-5830-1322, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

\*Corresponding author: vkotelnikov@hotmail.com

**Received:** 27/11-2019

**Revision Received:** 11/02-2020

**Accepted:** 03/06-2020

**For citation:** Geltser B. I., Orlova-Ilyinskaya V. V., Vetrova O. O., Kotelnikov V. N., Karpov R. S. Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2422. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2422

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВрДАД — вариабельность ДАД, ВрСАД — вариабельность САД, ВУП — величина утреннего повышения, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИВ — индекс времени, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИДМАГ — изолированная диастолическая МАГ, ИМТ — индекс массы тела, ИПНЛ — индекс продуктов накопления липидов, ИСМАГ — изолированная систолическая МАГ, МАГ — “маскированная” АГ, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое АД, СДМАГ — систоло-диастолическая МАГ, СМАД — суточное мониторирование АД, СНС — степень ночного снижения, ТГ — триглицериды, ТКММ — толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых актуальных проблем современного общества из-за возрастающей распространенности и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) АГ была выявлена у 51,1% мужчин и 49,7% женщин, из которых только 61,1% получали антигипертензивную терапию [2]. При этом ~40% обследованных относились к лицам с ранее диагностированной, но неконтролируемой АГ или к лицам с впервые выявленной АГ. Среди клинических вариантов АГ особый интерес представляют её “скрытые” или “маскированные” (МАГ) формы. По материалам различных источников МАГ регистрируется у 10-49% обследованных, а широкая вариативность этих показателей в отдельных исследованиях зависит от гендерных, возрастных и антропометрических характеристик популяционных когорт, социального статуса, профессии, расовой принадлежности обследованных, наличия у них сопутствующей патологии и других факторов [3, 4]. Диагностика МАГ базируется на анализе соотношений результатов измерений офисного (клинического) и внеофисного (амбулаторного) артериального давления (АД), а к ее индикаторам относят среднесуточный уровень амбулаторного АД  $\geq 135/85$  мм рт.ст. или среднедневного АД  $\geq 130/80$  мм рт.ст. или средненочного АД  $\geq 120/70$  мм рт.ст. при нормальном уровне клинического АД [5]. Точность диагностики МАГ зависит от влияния многих факторов (квалификации персонала, качества измерительных приборов, времени измерения АД в течение суток), а также ее фенотипических особенностей, которые лучше всего фиксируются по данным суточного мониторирования АД (СМАД). Предполагается, что персонализированный подход к оценке пациентов с МАГ может быть перспективным направлением для верификации рисков поражения

органов-мишеней (ПОМ) [3]. Отмечено, в частности, что ночной фенотип МАГ чаще ассоциируется с большей вероятностью ПОМ, чем утренний или дневной фенотипы [6]. Представлены данные о более выраженном ремоделировании сонных артерий при изолированной систолической и систоло-диастолической МАГ (ИСМАГ и СДМАГ) по сравнению с изолированной диастолической (ИДМАГ) [5].

В большинстве современных исследований МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому ПОМ, одним из основных проявлений которого является атеросклеротическое ремоделирование артериального русла [6]. Сочетание АГ и атеросклероза — наиболее распространенный вариант сердечно-сосудистой коморбидности, а дислипидемия (ДЛП) является общим фактором риска и одной из основных патофизиологических детерминант этих патологий. “Неслучайная” ассоциация данных заболеваний определяется наличием схожих механизмов патогенеза, объясняющих взаимосвязь их развития. Помимо ДЛП к основным факторам кардиометаболического риска относят абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гипергликемию, комбинация которых значительно ухудшает прогноз АГ [7-9]. Вместе с тем, в научной литературе недостаточно данных об ассоциации этих факторов с особенностями изменений суточного профиля АД и их значении при отдельных гемодинамических вариантах МАГ.

Цель исследования состояла в оценке взаимосвязей индикаторов кардиометаболического риска с различными фенотипами МАГ.

## Материал и методы

В одномоментное исследование были включены 207 мужчин в возрасте 18-55 лет с медианой (Ме) — 34,6 лет и 95% доверительным интервалом (ДИ) — [32,3; 36,3], находившихся на ежегодном медицинском обследовании

в Военно-морском клиническом госпитале МО РФ в 2015-2018 гг. У всех обследованных при поступлении в стационар клиническое АД было в пределах нормы, а в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. Из исследования исключали лиц с устойчивой АГ любого генеза, эндокринной и цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца, острыми инфекционно-воспалительными и хроническими заболеваниями в стадии обострения. Всем обследованным проводили СМАД на регистраторе VPLab V.05.02.00 (Россия) с измерениями АД в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Мониторинг начинали в 9-10 ч утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин в дневное время и 30 мин в ночное. Анализировали следующие показатели: уровень среднедневного, средненочного и среднесуточного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД (ВрСАД и ВрДАД) по среднеквадратичному отклонению их значений от среднего за день и ночь. За нормативные показатели ВрСАД и ВрДАД в период бодрствования принимали 15 и 14 мм рт.ст., соответственно, а ночью — 12 мм рт.ст. для обоих показателей. Индекс времени (ИВ) САД и ДАД определяли как процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень. Нормативные значения ИВ принимались аналогичными для дневного и ночного периодов, и не превышали 15%. Величину утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД рассчитывали по разнице между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч. За нормативные значения ВУП САД принимали величины <56 мм рт.ст., ВУП ДАД — 36 мм рт.ст.

Для оценки толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) проводили билатеральное дуплексное сканирование общей сонной артерии на протяжении 1 см проксимальнее ее бифуркации на ультразвуковом сканере “Vivid 9” (General Electric, USA) в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. За нормальную величину ТКИМ принимали ее значение <0,9 мм [6]. Атеросклеротические бляшки (АСБ) каротидного бассейна определяли как локальное утолщение стенки артерии на >50% в сравнении с прилегающими участками, либо как локальное увеличение ТКИМ на >1,5 мм с его протрузией в просвет сосуда. Выраженность стенозирования артерий оценивали по критериям ECST (European Carotid Surgery Trial). Всем обследуемым проводились антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ) с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и отношения  $ОТ/рост \times 100$ . Забор венозной крови осуществлялся натощак с последующим исследованием липидного спектра и глюкозы на биохимическом анализаторе SAT-450 (“AMS”, Italy). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛВП) и низкой (ХС ЛНП) плотности, триглицеридов (ТГ). На гиперхолестеринемии указывал уровень ОХС >4,9 ммоль/л, гипертриглицеридемия — ТГ >1,7 ммоль/л, ДЛП — ХС ЛНП >3 ммоль/л и ХС ЛВП <1,0 ммоль/л. Косвенным признаком инсулинорезистентности считали увеличение отношения ТГ/ХС ЛВП >1,32 усл. ед. Индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывали по формуле:  $ИВО = (окружность талии (ОТ)/39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times ТГ/1,03 + 1,31/ХС ЛВП$ , а индекс продукта накопления липидов (ИПНЛ) — по формуле:  $ИПНЛ = (ОТ - 65) \times ТГ$  [7].

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных статистик (Me и их 95% ДИ), непараметрического теста Манна-Уитни. Все показатели СМАД, согласно тесту Шапиро-Уилки, имели близкое к нормальному распределение. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовали  $\chi^2$ -тест. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для исключения субъективного фактора, характерного для общепринятых в практике статистических процедур формального разделения на группы, в настоящем исследовании кластеризация данных СМАД у лиц с МАГ проводилась с использованием “классического” метода машинного обучения — самоорганизующихся сетей Кохонена. Последние были построены на 100 нейронах выходного слоя с последующим выделением 14 субкластеров, которые методом K-средних объединялись в кластеры МАГ. Оценку качества кластеризации выполняли с помощью индекса Дэвиса-Болдина, значение которого <1 свидетельствует о валидности выделенных групп. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью точного теста Фишера. Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Дальневосточного Федерального университета (протокол № 12 от 15.11.2017). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Анализ и интерпретация данных исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01077.

## Результаты

По результатам СМАД было выделено 2 группы обследованных. Первую из них составили 65 (31,4%) человек с нормотензией, вторую — 142 (68,6%) с впервые выявленной МАГ. Кластеризация показателей СМАД у пациентов с МАГ проводилась с использованием 4-х критериальных факторов (средние значения САД и ДАД за день и ночь), что позволило выделить среди обследованных 3 кластера. При этом индекс Дэвиса-Болдина был равен 0,9, что указывает на приемлемую точность результатов кластеризации. В первый кластер вошли 72 (50,7%) обследованных, которые характеризовались наличием СДМАГ, во второй — 39 (27,5%) с ИСМАГ, в третий — 31 (21,8%) с ИДМАГ (таблица 1).

Особенностью структуры суточного профиля АД у большинства — 37 (51,4%) лиц первого кластера было относительно равномерное повышение САД и ДАД в течение суток. Значительно реже фиксировались разнонаправленные по времени суток комбинации систолической и диастолической гипертензии. Так, сочетание повышения САД только в дневное время, а ДАД — в дневное и ночное наблюдалось у 15 (20,8%) лиц первого кластера. Повышение САД в дневное и ночное время на фоне подъема ДАД только в течение ночи фиксировалось

Таблица 1

## Показатели СМАД в отдельных кластерах МАГ (Me, 95% ДИ)

Показатели	Контроль, n=65	Фенотипы МАГ			p-value
		СДМАГ, n=72	ИСМАГ, n=39	ИДМАГ, n=31	
СрСАД день, мм рт.ст.	124 [122; 127]	143,5 [141; 146]	139 [138; 141]	128 [126; 131]	$p_{12}=0,016$ ; $p_{13}$ , $p_{23}$ , $p_{01}$ , $p_{02}$ , $p_{03}<0,0001$ ;
СрСАД ночь, мм рт.ст.	108 [105; 109]	126 [123; 129]	121 [119; 124]	111 [109; 114]	$p_{12}=0,0029$ ; $p_{13}$ , $p_{23}$ , $p_{01}$ , $p_{02}$ , $p_{03}<0,0001$ ;
СрДАД день, мм рт.ст.	75 [73; 77]	90 [89; 92]	79 [77; 81]	86 [82; 88]	$p_{12}$ , $p_{13}$ , $p_{23}$ , $p_{01}$ , $p_{02}$ , $p_{03}<0,0001$ ;
СрДАД ночь, мм рт.ст.	63 [61; 65]	78,5 [76; 81]	64 [62; 66]	74 [72; 76]	$p_{12}$ , $p_{23}$ , $p_{01}$ , $p_{03}<0,0001$ ; $p_{13}=0,0002$ ; $p_{02}=0,06$
ИВ САД день, %	14 [8; 19]	78,5 [70; 84]	68 [63; 77]	23 [11; 33]	$p_{12}=0,03$ ; $p_{13}$ , $p_{23}$ , $p_{01}$ , $p_{02}<0,0001$ ; $p_{03}=0,033$
ИВ САД ночь, %	5 [2; 8]	72,5 [60; 79]	53 [39; 68]	13 [4; 24]	$p_{12}=0,009$ ; $p_{13}$ , $p_{23}$ , $p_{01}$ , $p_{02}<0,0001$ ; $p_{03}=0,024$
ИВ ДАД день, %	10 [7; 16]	75,5 [67; 83]	26 [18; 36]	57 [34; 67]	$p_{12}$ , $p_{23}<0,0001$ ; $p_{13}=0,00024$ ; $p_{01}$ , $p_{03}<0,0001$ ; $p_{02}=0,0001$
ИВ ДАД ночь, %	16 [9; 21]	79 [82; 89]	17 [8; 26]	72 [58; 80]	$p_{12}$ , $p_{23}$ , $p_{01}$ , $p_{03}<0,0001$ ; $p_{13}=0,0016$ ; $p_{02}=0,39$
ВрСАД день, мм рт.ст.	11 [10; 12]	12,5 [11; 13]	13 [11; 14]	12 [11; 13]	$p_{12}=0,8$ ; $p_{13}=0,4$ ; $p_{23}=0,35$ ; $p_{01}=0,054$ , $p_{02}=0,07$ ; $p_{03}=0,3$
ВрСАД ночь, мм рт.ст.	9 [8; 10]	11 [10; 12]	12 [10; 13]	9 [8; 11]	$p_{12}=0,55$ ; $p_{13}=0,01$ ; $p_{23}=0,004$ ; $p_{01}=0,0008$ ; $p_{02}=0,0002$ ; $p_{03}=0,9$
ВрДАД день, мм рт.ст.	9 [9; 10]	10 [9; 10]	10 [9; 11]	10 [8; 10]	$p_{12}=0,6$ ; $p_{13}=0,5$ ; $p_{23}=0,3$ ; $p_{01}=0,2$ , $p_{02}=0,09$ ; $p_{03}=0,8$
ВрДАД ночь, мм рт.ст.	8 [7; 8]	9 [8; 11]	8 [7; 9]	7 [7; 10]	$p_{12}=0,16$ ; $p_{13}=0,1$ ; $p_{23}=0,85$ ; $p_{01}=0,005$ ; $p_{02}=0,42$ ; $p_{03}=0,7$
СНС САД, %	13 [11; 15]	13 [11; 14]	14 [11; 16]	13 [11; 14]	$p_{12}=0,25$ ; $p_{13}=0,8$ ; $p_{23}=0,5$ ; $p_{01}=0,3$ ; $p_{02}=0,7$ ; $p_{03}=0,7$
СНС ДАД, %	17 [15; 18]	14 [12; 16]	19 [16; 23]	11 [8; 17]	$p_{12}=0,0002$ ; $p_{13}=0,7$ ; $p_{23}=0,02$ ; $p_{01}=0,007$ ; $p_{02}=0,1$ ; $p_{03}=0,02$
ВУП САД, мм рт.ст.	44 [40; 47]	52 [44; 57]	53,5 [45; 60]	41 [37; 47]	$p_{12}=0,7$ ; $p_{13}<0,0001$ ; $p_{23}=0,0004$ ; $p_{01}=0,0008$ ; $p_{02}=0,005$ ; $p_{03}=0,14$
ВУП ДАД, мм рт.ст.	35 [33; 38]	37 [26; 48]	37 [27; 46]	33 [24; 42]	$p_{12}=0,7$ ; $p_{13}=0,03$ ; $p_{23}=0,07$ ; $p_{01}=0,04$ ; $p_{02}=0,16$ ; $p_{03}=0,5$

Примечание:  $p_0$  — достоверность различий по отношению к контролю,  $p_{1, 2, 3}$  — различия между кластерами. СрСАД — среднее САД, СрДАД — среднее ДАД.

у 7 (9,7%) лиц обследованных. Гемодинамический вариант МАГ с повышением САД в ночное время на фоне подъемов ДАД в течение всего периода наблюдения регистрировался у 4 (5,6%) обследованных. Другие варианты соотношений САД и ДАД имели место у 9 (12,5%) обследованных. Таким образом, даже среди относительно однородной по интегральным гемодинамическим признакам популяции можно было выделить субкластеры, отличающиеся различными комбинациями эпизодов систолической и диастолической АГ в течение суток, что подчеркивает индивидуальное своеобразие нейрогуморальной регуляции АД у лиц с впервые диагностированной внеофисной АГ. Медианные значения показателей ИВ для САД и ДАД, характеризующие “нагрузку давлением” на органы-мишени, были многократно выше аналогичных параметров в контроле ( $p<0,0001$ ). Относительно равномерное возрастание этих показателей как днем, так и ночью свидетельствовало о стабильной гипербарической нагрузке в течение всего периода наблюдения. В этом кластере ВрСАД и ВрДАД в период бодрствования не отличались от контрольных значений, а статистически значимыми различия этих показателей были только в ночное время ( $p=0,0008$  и  $p=0,005$ ).

У обследованных второго кластера уровень САД как днем, так и ночью был выше, чем в группе с нормотонзией, но достоверно ниже, чем у лиц с СДМАГ. Его подъемы в течение всего периода наблюдения регистрировались у 18 (46%) человек этой группы, изолированное повышение в период бодрствования у 16 (41%), а в период сна — у 5 (13%). В этом кластере ИВ САД значительно превышал контрольные показатели в течение всего периода наблюдения, а значения ИВ ДАД в период бодрствования превышали его уровень у нормотоников, что может свидетельствовать о риске трансформации ИСМАГ в СДМАГ. Дневная ВрСАД не отличалась от контроля, а ночной показатель превышал его ( $p=0,0002$ ). Среди обследованных третьего кластера повышение ДАД в дневное и ночное время фиксировалось у 11 (35,5%) пациентов, изолированное повышение днем — у 6 (19,3%) и ночью — у 14 (45,2%). Таким образом, в структуре суточного профиля АД у обследованных этого кластера превалировала ночная ИДМАГ, что отличало их от лиц с ИСМАГ, где подъемы САД регистрировались значительно чаще в период бодрствования.

Оценка клинико-функциональных и метаболических индикаторов у больных с выделенными фенотипами МАГ демонстрировала достоверные раз-

Таблица 2

Индикаторы кардиометаболического риска при различных фенотипах МАГ (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Контроль, n=65	Фенотипы МАГ			p-value
		СДМАГ, n=72	ИСМАГ, n=39	ИДМАГ, n=31	
Возраст, лет	35 [30; 39]	36,5 [34; 41]	23 [22; 29]	44 [41; 47]	$p_{12}, p_{23} < 0,0001$ ; $p_{13}=0,01$ ; $p_{01}=0,3$ ; $p_{02}=0,001$ ; $p_{03}=0,005$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 [25,6; 27,7]	28,4 [26; 29;4]	25,8 [24; 29]	27,2 [25,6; 28]	$p_{12}=0,03$ ; $p_{13}=0,5$ ; $p_{23}=0,17$ ; $p_{01}=0,13$ ; $p_{02}=0,43$ ; $p_{03}=0,47$
ОТ/рост×100, усл. ед.	53,3 [51; 54,6]	56 [55,3; 58]	54 [51,7; 56,7]	56,4 [53,4; 60]	$p_{12}=0,09$ ; $p_{13}=0,87$ ; $p_{23}=0,23$ ; $p_{01}=0,0007$ $p_{02}=0,31$ ; $p_{03}=0,02$
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,6; 5,2]	5,2 [4,9; 6,1]	5 [4,2; 5,9]	5,7 [4,8; 6,2]	$p_{12}=0,15$ ; $p_{13}=0,6$ ; $p_{23}=0,07$ ; $p_{01}=0,3$ ; $p_{02}=0,5$ ; $p_{03}=0,04$
ОХС >4,9 ммоль/л, n (%)	19 (29%)	41 (57%)	17 (44%)	20 (65%)	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,5; 3,2]	2,9 [2,7; 3,6]	3,2 [2,3; 3,4]	3,5 [2,7; 4,2]	$p_{12}=0,36$ ; $p_{13}=0,13$ ; $p_{23}=0,9$ ; $p_{01}=0,6$ ; $p_{02}=0,3$ ; $p_{03}=0,04$
ХС ЛНП >3 ммоль/л, n (%)	24 (37%)	34 (47%)	21 (54%)	22 (71%)	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23 [1,15; 1,36]	1,16 [1,12; 1,26]	1,12 [0,95; 1,26]	1,29 [1,07; 1,43]	$p_{12}=0,2$ ; $p_{13}=0,28$ ; $p_{23}=0,02$ ; $p_{01}=0,26$ ; $p_{02}=0,02$ ; $p_{03}=0,88$
ХС ЛВП <1 ммоль/л, n (%)	5 (8%)	11 (15%)	10 (26%)	3 (9,6%)	
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,6]	1,8 [1,7; 2,1]	1,6 [1,2; 2]	1,9 [1,5; 2,5]	$p_{12}=0,16$ ; $p_{13}=0,8$ ; $p_{23}=0,3$ ; $p_{01}=0,0007$ ; $p_{02}=0,12$ ; $p_{03}=0,01$
ТГ >1,7 ммоль/л	16 (25%)	48 (66%)	16 (41%)	18 (31%)	
ТГ/ХС ЛВП, усл. ед.	1,05 [0,9; 1,65]	1,5 [1,2; 2]	1,46 [0,9; 2,5]	1,7 [1; 1,9]	$p_{12}, p_{13}=0,58$ ; $p_{23}=0,87$ ; $p_{01}=0,007$ ; $p_{02}=0,13$ ; $p_{03}=0,1$
ТГ/ХС ЛВП >1,32; n (%)	21 (32%)	46 (64%)	25 (64%)	42 (58%)	
ИВО, усл. ед.	1,48 [1,2; 2,1]	2,1 [1,77; 2,6]	2,1 [1,3; 3,5]	2,4 [1,5; 3,5]	$p_{12}=0,61$ ; $p_{13}=0,84$ ; $p_{23}=0,9$ ; $p_{01}=0,02$ ; $p_{02}=0,19$ ; $p_{03}=0,07$
ИПНЛ, см×ммоль/л	42 [36; 49]	74 [59; 85]	64 [40; 77]	58 [47; 89]	$p_{12}=0,24$ ; $p_{13}=0,22$ ; $p_{23}=0,8$ ; $p_{01}=0,0002$ ; $p_{02}=0,08$ ; $p_{03}=0,03$
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6 [4,5; 4,9]	4,7 [4,4; 4,9]	4,5 [4,4; 4,7]	4,9 [4,5; 5,2]	$p_{12}=0,2$ ; $p_{13}=0,16$ ; $p_{23}=0,009$ ; $p_{01}=0,7$ ; $p_{02}=0,23$ ; $p_{03}=0,06$
ТКИМ, мм	0,8 [0,7; 0,8]	0,85 [0,8; 0,9]	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,8; 1,0]	$p_{12}=0,12$ ; $p_{13}=0,26$ ; $p_{23}=0,02$ ; $p_{01}=0,05$ ; $p_{02}=0,82$ ; $p_{03}=0,008$
ТКИМ >0,9 мм; n (%)	4 (6%)	17 (24%)	6 (15%)	11 (35%)	

Примечание:  $p_0$  — достоверность различий по отношению к контролю,  $p_1, 2, 3$  — различия между кластерами.

личия между некоторыми из них (таблица 2). Так, показатель ОТ/рост, косвенно отражающий количество депонированной жировой ткани, был максимальным у пациентов с СДМАГ и ИДМАГ, что подтверждалось достоверным различием его уровня с контролем ( $p_{01}=0,0007$ ;  $p_{03}=0,03$ , соответственно). Аналогичную динамику демонстрировали и другие индикаторы висцерального ожирения (ИВО и ИПНЛ), иллюстрирующие тесные взаимосвязи данного фактора с этими фенотипами МАГ.

Результаты исследования липидного спектра крови указывали на определенные различия его отдельных компонентов при различных фенотипах МАГ. Так, медиана ОХС у нормотензивных лиц достоверно отличалась только от ее уровня при ИДМАГ. В этом кластере количество пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) было максимальным (65%), а их минимальная численность фиксирова-

лась при ИСМАГ (44%). Аналогичная динамика регистрировалась и при оценке содержания ХС ЛНП: его уровень в крови достоверно отличался от контрольного только при ИДМАГ ( $p_{03}=0,04$ ), а число лиц с этим вариантом ДЛП в данном кластере составляло 71%. Концентрация ХС ЛВП по отношению к контролю снижалась более заметно у больных с ИСМАГ. Его уровень <1 ммоль/л фиксировался у 26% обследованных этого кластера, а их минимальное количество (9,6%) было при ИДМАГ. Наиболее высокое содержание в крови ТГ регистрировалось среди пациентов с СДМАГ и ИДМАГ, что достоверно отличало их от нормотоников ( $p_{01}=0,0007$ ;  $p_{03}=0,01$ ). Уровень медианных значений индекса ТГ/ХС ЛВП, косвенно характеризующего чувствительность тканей к инсулину, был наиболее высоким при ИДМАГ. При этом превышение его порогового значения >1,32 усл. ед.

Отношение шансов [95% ДИ] ассоциации факторов кардиометаболического риска с отдельными фенотипами МАГ

Показатель	СДМАГ, n=72	ИСМАГ, n=39	ИДМАГ, n=31	p-value
ИМТ:				
25-30 кг/м <sup>2</sup>	1 [0,46; 2,44]	0,5 [0,2; 1,27]	1,33 [0,45; 4,3]	p <sub>1</sub> =0,2; p <sub>2</sub> =0,3; p <sub>3</sub> =1;
30-35 кг/м <sup>2</sup>	1,87 [0,8; 4,5]	0,71 [0,2; 2,3]	1,36 [0,42; 4,1]	p <sub>1</sub> =0,4; p <sub>2</sub> =0,5; p <sub>3</sub> =0,7
ОТ/рост×100	3,27 [1,5; 7,2]	1,83 [0,8; 4,5]	2,84 [1,07; 7,8]	p <sub>1</sub> =0,0009; p <sub>2</sub> =0,15; p <sub>3</sub> =0,02
ИВО	2,1 [0,7; 6,9]	1,74 [0,3; 0,5]	2,9 [0,8; 11,3]	p <sub>1</sub> =0,05; p <sub>2</sub> =0,25; p <sub>3</sub> =0,04
ИПНЛ, см×ммоль/л	3,95 [1,4; 12]	2,55 [0,5; 14]	4,8 [1,3; 21]	p <sub>1</sub> =0,007; p <sub>2</sub> =0,3; p <sub>3</sub> =0,01
ТГ/ЛВП >1,32	3,55 [1,2; 11]	3,38 [0,6; 20]	2,74 [0,8; 10]	p <sub>1</sub> =0,01; p <sub>2</sub> =0,14; p <sub>3</sub> =0,09
ОХС >4,9 ммоль/л	1,14 [0,5; 2,7]	0,84 [0,3; 2,6]	1,5 [0,5; 4,5]	p <sub>1</sub> =0,84; p <sub>2</sub> =0,79; p <sub>3</sub> =0,47
ХС ЛНП >3 ммоль/л	0,73 [0,25; 2]	1,39 [0,3; 8]	1,97 [0,5; 7,4]	p <sub>1</sub> =0,62; p <sub>2</sub> =0,73; p <sub>3</sub> =0,38
ХС ЛВП <1 ммоль/л	2,28 [0,4; 24]	4,46 [0,4; 62]	1,13 [0,08; 17]	p <sub>1</sub> =0,46; p <sub>2</sub> =0,13; p <sub>3</sub> =1
ТГ >1,7 ммоль/л	5,9 [2,1; 19]	2,18 [0,42; 11]	4,25 [1,2; 15,9]	p <sub>1</sub> =0,0002; p <sub>2</sub> =0,28; p <sub>3</sub> =0,01
ТКИМ >0,9 мм	4,4 [1,1; 25,4]	2,56 [0,45; 18]	7, 53 [1,7; 48]	p <sub>1</sub> =0,01; p <sub>2</sub> =0,26; p <sub>3</sub> =0,003

регистировалось у 64% обследованных с СДМАГ и ИСМАГ, у 58% с ИДМАГ и у 26% лиц с нормотензией. Необходимо также отметить, что уровень гликемии натощак у обследованных всех групп не превышал нормальных значений. Индикаторы ИВО и ИПНЛ, указывающие на избыточное накопление жировой ткани, ее диспропорциональное распределение и метаболическую дисфункцию, значимо отличались от контроля только среди пациентов с СДМАГ и ИДМАГ. Показатель ТКИМ от нормотензивных лиц достоверно отличался только при ИДМАГ, а общее количество обследованных с его значением >0,9 мм составляло при ИДМАГ — 35%, при СДМАГ — 24%, при ИСМАГ — 15%, а среди нормотоников — 6%. Ультразвуковые признаки наличия АСБ с гемодинамически незначимым (30-35%) сужением просвета общей сонной артерии были выявлены у 22 (15,5%) пациентов с МАГ, в т.ч. у 16 (22%) — с СДМАГ, у 3 (7,7%) — с ИСМАГ и у 3 (9,7%) — с ИДМАГ. При этом у лиц с нормотензией АСБ зафиксированы не были.

Результаты расчета ОШ свидетельствовали о неравнозначной ассоциации факторов кардиоваскулярного риска с отдельными фенотипами МАГ и различном уровне их информативности в оценке вероятности ПОМ (таблица 3). Так, были зафиксированы достоверные ассоциации ОТ/рост с СДМАГ (ОШ=3,27; p=0,0009) и ИДМАГ (ОШ=2,84; p=0,02); ИВО с ИДМАГ (ОШ=2,9; p=0,04); ИПНЛ с СДМАГ (ОШ=3,95; p=0,007) и ИДМАГ (ОШ=4,8; p=0,04). Информативность ИМТ в этих случаях была недостаточной, в т.ч. за счет того, что контрольная группа была представлена нормотониками с медианой ИМТ 26,5 [25,6; 27,7], уровень которой от больных МАГ достоверно не отличался (p>0,05) (таблица 2). Влияние ОХС и ХС ЛНП на риск ПОМ в отдельных фенотипах МАГ фиксировалось только в отношении ИДМАГ (ОШ=1,5; p=0,03 и ОШ=1,97; p=0,02, соответственно). Индекс ТГ/ХС ЛВП был

тесно ассоциирован исключительно с СДМАГ (ОШ=3,55; p=0,01), а ТГ — с СДМАГ (ОШ=5,9; p=0,0002) и ИДМАГ (ОШ=4,25; p=0,001). Аналогичные отношения с этими фенотипами МАГ фиксировались и у показателя ТКИМ (ОШ=4,4; p=0,01; ОШ=7,53; p=0,003). Таким образом, кластеризация данных СМАД у больных МАГ с выделением ее гемодинамических фенотипов позволяет дифференцированно оценить выраженность и вероятность реализации кардиометаболических рисков в каждом из них.

### Обсуждение

Выделение МАГ в отдельную клиническую форму эссенциальной АГ было обусловлено ее бессимптомным течением и возрастающей вероятностью сердечно-сосудистых событий [5, 10]. В представленном исследовании высокая распространенность МАГ среди обследованного контингента была обусловлена спецификой их профессиональной деятельности, связанной с хроническим воздействием ментальных стрессоров и ограничением физической активности. Иллюстрацией влияния этих факторов является высокий уровень ИМТ как у нормотоников (41%), так и у лиц с МАГ (66%), соответствующий избыточной массе тела и ожирению I степени. Кластеризация результатов СМАД с помощью методов машинного обучения позволила выделить фенотипы МАГ, ассоциированные с различным набором кардиометаболических рисков. Целесообразность детализации клиничко-функционального состояния больных МАГ была указана в опубликованном в 2018г метаанализе, где были представлены результаты прогноза МАГ в сопоставлении с другими вариантами АГ [11]. В этом исследовании риск развития сердечно-сосудистых событий и смерти у лиц с МАГ были достоверно выше, чем при АГ “белого халата” и нормотоников, а показатель смертности от всех причин не отличался от его уровня при стабильной

АГ. В настоящем исследовании варианты комбинаций отдельных факторов риска зависели от фенотипа МАГ. Так, абдоминальное ожирение с дисфункцией жировой ткани и гипертриглицеридемией было характерным для СДМАГ и ИДМАГ. Нарушения липидного обмена в виде ГХС и гипер-бетахолестеринемии чаще всего фиксировались при ИДМАГ, а гипоальфахолестеринемии — при ИСМАГ. Более заметную “атерогенность” фенотипа ИДМАГ подтверждал и уровень ТКИМ, величина которого была максимальной у пациентов этого кластера. Полученные результаты свидетельствовали об определенной “специфичности” комбинаций кардиометаболических рисков, дополняющих характеристику отдельных фенотипов МАГ. Расчет ОШ показал, что фенотипы СДМАГ и ИДМАГ были тесно ассоциированы с такими индикаторами кардиометаболического риска, как отношение ОТ/рост,

ИВО, ИПНЛ, ТГ/ХС ЛВП, ТКИМ, а также с концентрацией ТГ, ОХС и ХС ЛНП. При этом риск реализации этих факторов при ИСМАГ не был достоверным, что могло быть обусловлено более молодым возрастом обследованных этого кластера и менее заметными признаками метаболических нарушений.

Таким образом, кластеризация данных СМАД у лиц с МАГ и сопоставление её отдельных фенотипов с факторами кардиометаболического риска дополняет их клинико-функциональную характеристику и может быть полезным инструментом для совершенствования персонализированных программ профилактики и терапии.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01077.

## Литература/References

1. Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Terapevt arkh.* 2018;90(9):4-7. (In Russ.) Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):4-7. doi:10.26442/terarkh20189094-7.
2. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya.* 2019;59(6):5-11. (In Russ.) Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология.* 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
3. Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russ J Cardiol.* 2019;24(9):92-8. (In Russ.) Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертония: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(9):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98.
4. Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. *Russ J Cardiol.* 2017;22(4):7-12. (In Russ.) Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертония у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12.
5. Booth JN 3rd, Muntner P, Diaz KM, et al. Evaluation of criteria to detect masked hypertension. *J Clin Hypertens.* 2016;18(11):1086-94. doi:10.1111/jch.12830
6. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Untreated masked hypertension and subclinical cardiac damage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(6):806-13. doi:10.1093/ajh/hpu231.
7. Shalnova SA, Deev AD, Muromtseva GA, et al. Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(3):11-6. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Муромцева Г.А. и др. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(3):11-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-11-16.
8. Colantonio LD, Anstey DE, Carson AP, et al. Metabolic syndrome and masked hypertension among African Americans: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens.* 2017;19(6):592-600. doi:10.1111/jch.12974.
9. Asayama K, Thijs L, Li Y, et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension.* 2014;64(5):935-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614.
10. Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens.* 2013;31(6):1136-43. doi:10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc.
11. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.