

УДК 616.127-005.4-078.33

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

¹Клочков В.А., ²Данилов А.Н.¹НИИ кардиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: v-klochkov1@yandex.ru;²Министерство здравоохранения Саратовской области, Саратов

Статья посвящена современному состоянию ранней диагностики артериальной гипертензии – ведущей сердечно-сосудистой патологии, зачастую протекающей скрытно, пока нет клинических проявлений, тем не менее вызывающей в этот период существенные изменения в органах-мишенях. Наиболее перспективным считается анализ наследственной информации, позволяющий в любом возрасте определить генетические маркеры механизмов, ответственных за развитие данного заболевания. Мультицентровые клинические исследования последних лет окончательно утвердили два метода мониторингирования артериального давления – амбулаторный суточный с помощью портативных аппаратов и домашний самоконтроль давления, проводимый обычно в течение недели. Оба метода, в особенности домашний мониторинг, являются доступными для массового обследования и дополняют друг друга, выявляя скрытые, маскированные формы гипертензии. Выделение особого состояния, предшествующего явной клинической форме заболевания, так называемой предгипертензии как фактора риска, позволяет заподозрить развитие артериальной гипертензии, рекомендовать меры профилактики и вовремя, с меньшими затратами и с большим эффектом противостоять патологии. Также автор отмечает, что использование несложных медицинских тестов: с дозированной физической нагрузкой и произвольной задержкой дыхания – способно дать ценную информацию о ранних признаках артериальной гипертензии. Делается вывод о необходимости более энергичных мероприятий со стороны организаторов здравоохранения по выявлению скрытых форм данной патологии, с использованием существующего опыта мировой кардиологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, доклиническая диагностика

THE CURRENT STATE OF PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF HYPERTENSION

¹Klochkov V.A., ²Danilov A.N.¹Cardiology Science Research Institute of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: v-klochkov1@yandex.ru;²Ministry of Health of Saratov Region, Saratov

Article is devoted to the current state of the early diagnostics of hypertension – the leading cardiovascular disease, often existing secretly, without any clinical manifestations, nevertheless being able to provoke in this period significant changes in target organs. Is considered the most promising analysis of genetic information data, allowing any age identify genetic markers of the mechanisms responsible for the development of the disease. Multicenter clinical studies in recent years finally adopted two methods of blood pressure monitoring – ambulatory day and night monitoring using portable devices and home self-monitoring, usually carried out within a week. Both methods, especially home monitoring are available for mass screening and complement each other, revealing the hidden, masked forms of hypertension. Allocation of special state prior to overt clinical form of the disease, the so-called prehypertension as a risk factor, allows to suspect the development of hypertension, recommend preventive measures and on time, at lower cost and with greater effect, to resist disease. The author also notes that the use of simple medical tests: exercise stress and voluntary breath holding test are able to provide valuable information about the early signs of hypertension. The conclusion about the need for more energetic measures on the part of medical officials to identify hidden forms of this disease, using the current experience of the world of cardiology

Keywords: arterial hypertension, preclinical diagnostics

«Qui bene diagnoscit, bene curat: кто лучше диагностирует – лучше лечит». К этому можно добавить: а кто раньше – еще лучше. Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах продолжает лидировать среди прочих причин. В частности, в США в 2013 году она составила 24% (против 22% от онкозаболеваний) [14]. При этом распространенность одного из ведущих представителей этой патологии – артериальной гипертензии (АГ) – среди популяции за четыре года (2009–2012 гг.), даже на фоне несомненного улучшения качества

лечения, *практически не изменилась* и составляет 30% [28]. В Российской Федерации распространенность АГ за последние годы выросла: если в 2008 году она составляла 40,8% [5], то, по данным исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012–2014 гг., она уже составила 43,5% (у мужчин и женщин – 45,4% и 41,6% соответственно) [6].

Это обстоятельство неминуемо приводит к выводу о том, что без решительного поворота кардиологической службы к профилактике и максимально ранней диагностике АГ, существенных сдвигов в борьбе с заболеваниями сердца и сосудов добиться не удастся.

Современная наука накопила ценную информацию о ведущих механизмах патогенеза АГ и связи прогрессирования их с клиническими проявлениями данного заболевания. К сожалению, АГ зачастую протекает латентно, проявляя себя только при уже сформировавшихся изменениях со стороны органов-мишеней (головного мозга, сердца, почек, кровеносных сосудов), являясь, к тому же, мощным фактором риска развития сопутствующей патологии (атеросклероза, сердечной недостаточности т.д.).

Что касается метода, который бы уверенно доминировал в ранней и сверхранней диагностике АГ, то теоретически им является анализ наследственной информации, позволяющий в любом возрасте диагностировать изменения генетического аппарата, свидетельствующие о индивидуальной склонности к тому или иному виду патологии.

Развитие технологий дало в руки исследователей перспективные методы: изучение генома человека (в основном полиморфизма генов) и протеомику – оценку активности белков, кодируемых генами [8].

На сегодняшний день имеются лишь начальные успехи медицинской генетики в деле раннего скрининга генетических маркеров АГ, хотя, надо признать, позитивных результатов с каждым днем все больше. Выявлено более 30 локусов на разных хромосомах, имеющих отношение к регуляции артериального давления (АД). В целом вклад генетической предрасположенности в регуляцию АД в развитии артериальной гипертензии может достигать 50 % и связан с различными физиологическими и биохимическими системами.

В частности, обнаруживается наследственная предрасположенность к АГ, обусловленная полиморфизмом в генах ангиотензиногена [35], рецепторов ангиотензина II [44], ангиотензин-превращающего фермента [39], ренина [7], альдостерон-синтазы [21] и др. Но пока эти методы дороги и не могут широко использоваться в профилактических программах АГ. Обнадеживают также исследования, планирующие использовать генно-инженерные методики для терапии на начальных стадиях развития ССЗ и АГ [23].

К сожалению, пока клиническая и амбулаторная диагностика в определении латентных форм АГ опирается на совокупность неинвазивных тестов, аккумулировавших в себе опыт специалистов-кардиологов за много лет. В мировой литературе для определения данных латентно текущих состояний существуют различные термины: гипертония белого халата, маскированная

гипертония и отдельно выделяемая западными классификациями предгипертония – состояние, соответствующее уровню в АД в 120–139 САД и/или 80–89 мм рт. ст., близкое к высокому нормальному АД по отечественной классификации (130–139 САД и /или 85 – 89 мм рт. ст. ДАД) [24].

Гипертония белого халата – термин, настолько устоявшийся, что может писаться без кавычек, был впервые предложен D. Ayman и A. Goldshine еще в далеком 1941 г. [10]. В классическом варианте он обозначает феномен преобладания уровня АД, измеренного на приеме или осмотре пациента медицинским персоналом над показателями, полученными в процессе амбулаторного мониторингирования АД или постоянной регистрации в привычных для исследуемого домашних условиях [32].

Термин маскированной гипертонии (МГ), предложенный T. Pickering с соавт. в 2002 г. [33], обозначает состояние, противоположное только что приведенному – повышение АД проявляется вне обычного врачебного контроля, под влиянием различных стрессорных моментов (физических или нервных) в процессе повседневной жизни. Исследователи считают, что данный вариант АГ встречается у 10–15 % обследуемых от общей популяции. МГ фиксируется также на фоне антигипертензивного лечения [34]. Аналогичные явления встречаются также и в детском возрасте, что может быть предвестником формирования устойчивой АГ в дальнейшем [27].

Главными методами дифференциальной диагностики гипертонии белого халата, так же как и маскированной, от стабильной АГ, служат суточный мониторинг артериального давления (СМАД) или ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring) и домашняя регистрация АД, проводимая обычно в течение недели дважды в день – HBPM (Home Blood Pressure Monitoring) или СКАД (самоконтроль АД) [31].

С момента широкого клинического применения СМАД для кардиологов и терапевтов одним из главных вопросов было использование данных его для прогнозирования течения АГ. Опыт позволил накопить доказательную базу в оценке риска развития гипертензии и ее осложнений, что, разумеется, касается и маскированной гипертонии. В большинстве исследований было показано, что степень поражения органов-мишеней при МГ, а также риск развития кардиоваскулярных осложнений был в 1,5–3 раза больше, чем у лиц с нормальным уровнем АД и был сопоставим с таковым у пациентов с уже установившейся АГ [43, 15].

Что касается преимущества какого-либо из двух методов: СМАД или СКАД в прогнозировании риска АГ, то единого мнения на сегодняшний день у специалистов нет. Одно из крупнейших по масштабам и научной насыщенности исследование в этой области проводилось в Японии, под руководством проф. Ю. Имаи в городе Охасамы. Главной целью являлось установление взаимосвязи показателей СМАД и СКАД у 2600 жителей Охасамы и 10-летнего сердечно-сосудистого риска [30].

Было показано, что СМАД превосходило офисные данные в прогнозе сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности (в особенности уровень ночного давления), то же касалось высокой вариабельности дневного АД и малой вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС). Среднесуточное значение АД больше, чем 135/80 мм рт. ст., расценивалось как АГ.

СКАД также превосходил по предсказательной ценности офисные измерения. Среднее домашнее значение АД больше, чем 135/85 мм рт. ст., классифицировалось как АГ. Гипертония белого халата после первичной регистрации предсказывала развитие стабильной АГ в среднем через 8 лет. Нельзя не упомянуть еще одну важную находку в процессе проведения Ohasama Study.

Параллельно проводилось полногеномное исследование 405 пациентов. Было обнаружено, что полиморфизм 4 генов, ранее не попадавших в поле зрения медицинских генетиков в качестве возможных предикторов АГ, четко ассоциируется с развитием в будущем клинической гипертонии [45]. Этот факт лишний раз подчеркивает исключительную перспективность геномного подхода в раннем выявлении АГ.

Большое исследование по предсказательной способности СКАД проведено в Финляндии под названием Finn-Home Study. Было установлено, что не только величины этих параметров АД, но его вариабельность (подобно данным Ohasama Study) служили независимыми предикторами ССЗ [25].

Ю. Имаи с соавт. [22], признавая информативность обоих методов мониторинга АД, отмечают практическую ценность и малую стоимость домашнего мониторинга. Правда, в последнее время некоторые исследователи подвергают сомнению предсказательную ценность такого показателя, как вариабельность АД, и настаивают на дальнейшем изучении этого параметра в мультицентровых исследованиях [9].

Многие авторы настаивают на преимуществе СМАД по сравнению с другими

методами мониторинга, так как только этот метод отражает ночную динамику АД, обладающую весомой прогностической значимостью – также, как и скорость утреннего подъема АД [12]. Для уточнения этих позиций, по-видимому, требуются отдельные сравнительные исследования.

Отдельно следует остановиться на прогностическом значении такого феномена, как предгипертония. Сам термин впервые предложен S. Robinson и M. Brucher в 1939 г. для обозначения диапазона: 120–139 САД и /или 80–89 мм рт. ст. ДАД. Уже тогда авторы указывали на неблагоприятное значение данного явления ввиду возможной прогрессии в устойчивую гипертонию [38]. Сам термин со временем менял названия: транзиторная АГ, пограничная АГ и высокое нормальное АД.

Исследования, проведенные в различных центрах, доказали роль предгипертонии в качестве фактора риска развития АГ и других ССЗ [19,2]. Недаром свой обзор P. Gupta с соавт. озаглавили «Предгипертония: время действовать» [20]. И что важно отметить, предгипертония все чаще определяется в детском и подростковом возрасте, что заставляет педиатров фокусировать свое внимание на выделении групп риска среди молодого поколения [36].

Также следует отметить интересные данные в недавних исследованиях: у обследуемых с предгипертонией обнаружен повышенный уровень мочевой кислоты, которая традиционно считалась биохимическим фактором риска ишемической болезни сердца [13, 37].

К числу неинвазивных и доступных тестов для раннего выявления АГ относятся различные провокационные пробы, чаще всего тест с физической нагрузкой. Первые работы дали ориентировочные нормативы – на уровне 100 Ватт САД не должно было превышать 200/100 мм рт. ст. [16]. Следует отметить исследование, основанное на изучении реакции АД на дозированную нагрузку среди участников Фремингемского исследования [42]. Данные показали, что через 8 лет устойчивая АГ имела у 22 % мужчин и 16 % женщин, причем у гипертоников была выявлена сильная связь с гипертензивной реакцией при субмаксимальной нагрузке на тредмилле. В последующих работах авторы предлагали с помощью этой пробы выявлять маскированную гипертонию [40], хотя другие выражали сомнения в последнем [17].

Не теряют актуальности и другие неинвазивные тесты выявления латентной гипертонии, такие, например, как проба с задержкой дыхания. Хорошо известно,

что у лиц с ночным обструктивным апное возникающая гипоксия мозга провоцирует гипертензию [11, 46]. Этот феномен зафиксирован с помощью СМАД и метода полисомнографии [18]. Допплеровское исследование сосудов мозга во время производного апноэ показало аналогичные результаты [41].

Для широкой практики разработан простой и информативный тест с задержкой дыхания на 30 сек, доступный для большинства исследуемых [3, 4]. Лица с маскированной гипертензией дают в подавляющем проценте случаев гипертензивную реакцию, что может также быть следствием снижения активности баро- и хеморецепторов [26]. Результаты теста подтверждаются данными СМАД и анализом сопутствующих факторов риска (наследственное отягощение, ожирение и поражение органов-мишеней) [1].

В заключение можно сказать, что хотя идеального метода для ранней диагностики АГ на сегодняшний день и не существует, но комплексное использование наработанных кардиологией доступных методов вполне позволяет проводить успешный скрининг латентной гипертензии среди населения.

Список литературы

1. Агаев А.А., Бабаева А.Д. Эффективность пробы острой гипоксии при выявлении латентных форм артериальной гипертензии при популяционных обследованиях. // Медицинские новости. – 2012. – № 11. – С. 25–27.
2. Лямина Н.П., Долотовская П.В. Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста – болезнь или фактор риска? // Кардиоваск. тер. и проф. 2005. – № 6(2). – С. – 16–20.
3. Лямина Н.П., Лямина С.В., Сенчихин В.Н., Додина К.А. Функциональная проба для выявления латентной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. // Кардиология. – 2011. – № 4. – С. 28–30.
4. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Лямина С.В. // Патент на изобретение № 2376930 Бюлл. изобр. № 36. 27.12.2009.
5. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваск. тер. и проф. – 2011. – № 1. – С. 8–12.
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.
7. Afruza R., Islam L.N., Banerjee S. et al. Renin gene polymorphisms in Bangladeshi hypertensive population. // J.Genomics 2014; 2: 45–53.
8. Anderson N.L., Anderson N.G. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. // Electrophoresis 1998. 19;(11):1853–61.
9. Asayama K., Wei F.F., Staessen J.A. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure. // Hypertens Res. 2015;38(2):97–101.
10. Ayman D., Goldshine A.D. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. II. The difference between home and clinic readings during and after treatment. // Am J Med Sci. 1941; 201: 157–161.
11. Baguet J-P., Boutin I., Barone-Rochette G. et al. Hypertension diagnosis in obstructive sleep apnea: Self or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. // Int J Cardiol 2013; 167: 2346–2347.
12. Bombelli M., Fodri D., Mancia G. et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population. // Hypertension. 2014;64(5):943–50.
13. Bombelli M., Ronchi I., Mancia G. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. // J Hypertens. 2014;32(6):1237–44.
14. CDC, NCHS. Underlying Cause of Death 1999–2013 on CDC WONDER Online Database, released 2015. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999–2013, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Accessed Feb. 3, 2015.
15. Franklin S.S., O'Brien E., Thijs L. et al. Masked hypertension. A phenomenon of measurement. // Hypertension. 2015;65:16–20.
16. Franz I.W. Prognostic significance of blood pressure during ergometry. // Versicherungsmedizin. 1996;48(6):208–11.
17. Grossman A., Cohen N., Shemesh J. et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is not associated with masked hypertension in patients with high normal blood pressure levels. // J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16(4):277–82.
18. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. // Diabetes Car. 2013 36; S 307–31.
19. Guo X., Zhang X., Guo L. Association between prehypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. // Curr Hypertens Rep. 2013;15(6):703–16.
20. Gupta P., Nagaraju S.P., Gupta A. et al. Prehypertension – time to act. // Saudi J Kidney Dis Transpl 2012; 23(2):223–233.
21. Hui E., Yeung M.C.W., Cheung P.T. et al. The clinical significance of aldosterone synthase. // BMC Endocrine Disorders. 2014; 14:29–35.
22. Imai Y., Obara T., Asamaya K., Ohkubo T. The reason why home blood pressure measurements are preferred over clinic or ambulatory blood pressure in Japan. // Hypertens Res. 2013; 36(8):661–72.
23. Israili Z.H., Hernández-Hernández R., Valasco M. The future of antihypertensive treatment. // Am. J. Ther. 2007;14: 121–34.
24. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). // JAMA. 2014; 311(5):507–520.
25. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. // Hypertension. 2012 Feb; 59(2):212–8.
26. Joseph C.N., Porta C., Casucci G. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. // Hypertension 2005; 46:714–718.
27. Lurbe E., Torró M.I., Alvarez J. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: coming of age? // Curr Hypertens Rep. 2013; 15(3):143–9.
28. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs. Hyattsville, MD. 2014, tabl. 64.
29. Niiranen T.J., Mäki J., Puukka P. et al. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. // Hypertension. 2014; 64(2):281–6.
30. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H. et al. Prognosis of «masked» hypertension and «white-coat» hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. 10-year follow-up from the Ohasama Study. // J Am Coll Cardiol. 2005; 46:508–15.

31. Perloff D., Sokolow M. Ambulatory blood pressure measurements, prognostic implications. // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991; 84(3):21–7.
32. Pickering T.G., James G.D., Boddie C. How common is white coat hypertension? // *JAMA*. 1988; 259:225–228.
33. Pickering T.G., Davidson K., Gerin W., Schwartz J.E. Masked hypertension. // *Hypertension*. 2002; 40:795–796.
34. Pickering T.G., Eguchi K., Kario K. Masked hypertension: a review. // *Hypertens Res*. 2007; 30(6):479–88.
35. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu G. et al. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene. // *J. Cell. Mol. Med*. 2002; 6(2):245–50.
36. Redwine K.M., Falkner B. Progression of prehypertension to hypertension in adolescents. // *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14(6): 619–625.
37. Rizzo M., Obradovic M., Labudovic-Borovic M. Uric acid metabolism in pre-hypertension and the metabolic syndrome. // *Curr Vasc Pharmacol*. 2014; 12(4):572–85.
38. Robinson S.C., Brucer M. Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11,383 persons. // *Arch Intern Med*. 1939;64:409–44.
39. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A. et al. ACE Polymorphisms. *Circ. Res*. 2006; 98:1123–1133.
40. Schultz M.G., Hare J.L., Marwick T.H. et al. Masked hypertension is «unmasked» by low-intensity exercise blood pressure. // *Blood Pressure*. 2011; 20(5): 284–289.
41. Settakis G., Pall D., Ficzer A. Assessment of cerebrovascular reactivity using the breath-holding test in hypertensive and normotensive adolescents-preliminary results. // *Orv Hetil*. 2003;144(15):709–12.
42. Singh J.P., Larson M.G., Manolio T.A. et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart Study. // *Circulation*. 1999;99:1831–1836.
43. Stergiou G.S., Asayama K., Thijs L. et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO). // *Hypertension*. 2014; 63(4):675–82.
44. Sugimoto K., Katsuya T., Ohkubo T. et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. // *Hypertens. Res*. 2004; 27(8):551–6.
45. Watanabe Y., Metoki H., Ohkubo T. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. // *Hypertens Res*. 2010; 33(2):129–34.
46. Wolk R., Shamsuzzaman A.S.M., Somers V.K. Obesity, sleep apnea, and hypertension. // *Hypertension* 2003; 42:1067–74.
- zabolevanij v rossijskoj populaciji bolnyh arterialnoj gipertoniej. // *Kardiologija*. 2014. no. 10. pp. 4–12.
7. Afruza R., Islam L.N., Banerjee S. et al. Renin gene polymorphisms in Bangladeshi hypertensive population. // *J.Genomics* 2014; 2: 45–53.
8. Anderson N.L., Anderson N.G. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. // *Electrophoresis* 1998. 19;(11):1853–61.
9. Asayama K., Wei F.F., Staessen J.A. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure. // *Hypertens Res*. 2015;38(2):97–101.
10. Ayman D., Goldshine A.D. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. II. The difference between home and clinic readings during and after treatment. // *Am J Med Sci*. 1941; 201: 157–161.
11. Baguet J-P., Boutin I., Barone-Rochette G. et al. Hypertension diagnosis in obstructive sleep apnea: Self or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. // *Int J Cardiol* 2013; 167: 2346–2347.
12. Bombelli M., Fodri D., Mancia G. et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population. // *Hypertension*. 2014;64(5):943–50.
13. Bombelli M., Ronchi I., Mancia G. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. // *J Hypertens*. 2014;32(6):1237–44.
14. CDC, NCHS. Underlying Cause of Death 1999-2013 on CDC WONDER Online Database, released 2015. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999–2013, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Accessed Feb. 3, 2015.
15. Franklin S.S., O'Brien E., Thijs L. et al. Masked hypertension. A phenomenon of measurement. // *Hypertension*. 2015;65:16–20.
16. Franz I.W. Prognostic significance of blood pressure during ergometry. // *Versicherungsmedizin*. 1996;48(6):208–11.
17. Grossman A., Cohen N., Shemesh J. et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is not associated with masked hypertension in patients with high normal blood pressure levels. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(4):277–82.
18. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. // *Diabetes Car*. 2013 36; S 307–31.
19. Guo X., Zhang X., Guo L. Association between prehypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. // *Curr Hypertens Rep*. 2013; 15(6):703–16.
20. Gupta P., Nagaraju S.P., Gupta A. et al. Prehypertension – time to act. // *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23(2):223–233.
21. Hui E., Yeung M.C.W., Cheung P.T. et al. The clinical significance of aldosterone synthase. // *BMC Endocrine Disorders*. 2014; 14:29–35.
22. Imai Y., Obara T., Asamaya K., Ohkubo T. The reason why home blood pressure measurements are preferred over clinic or ambulatory blood pressure in Japan. // *Hypertens Res*. 2013; 36(8):661–72.
23. Israili Z.H., Hernández-Hernández R., Valasco M. The future of antihypertensive treatment. // *Am. J. Ther*. 2007;14: 121–34.
24. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). // *JAMA*. 2014; 311(5):507–520.
25. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. // *Hypertension*. 2012 Feb; 59(2):212–8.
26. Joseph C.N., Porta C., Casucci G. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. // *Hypertension* 2005;46:714–718.

References

1. Agaev A.A., Babaeva A.D. Jefferktivnost proby ostrogo gipoksii pri vyjavlenii latentnyh form arterialnoj gipertonii pri populjacionnyh obsledovanijah. // *Medicinskie novosti*. 2012. no. 11. pp. 25–27.
2. Ljamina N.P., Dolotovskaja P.V. Vysokoe normalnoe arterialnoe davlenie u lic mladogo vozrasta bolezn ili faktor riska? // *Kardiovask. ter. i prof*. 2005. no. 6(2). pp. 16–20.
3. Ljamina N.P., Ljamina S.V., Senchihin V.N., Dodina K.A. Funkcionalnaja proba dlja vyjavlenija latentnoj arterialnoj gipertonii u lic mladogo vozrasta. // *Kardiologija*. 2011. no. 4. pp. 28–30.
4. Ljamina N.P., Senchihin V.N., Ljamina S.V. // Patent na izobretenie no. 2376930 Bjull. izobr. no. 36. 27.12.2009.
5. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. i dr. Jepidemiologija arterialnoj gipertonii v Rossii. Rezultaty federalnogo monitoringa 2003–2010 gg. // *Kardiovask. ter. i prof*. 2011. no. 1. pp. 8–12.
6. Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshhepkova E.V. i dr. Rasprostranennost faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistyh

27. Lurbe E., Torró M.I., Alvarez J. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: coming of age? // *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(3):143–9.
28. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs. Hyattsville, MD. 2014, tabl. 64.
29. Niiranen T.J., Mäki J., Puukka P. et al. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. // *Hypertension.* 2014;64(2):281–6.
30. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H. et al. Prognosis of «masked» hypertension and «white-coat» hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. 10-year follow-up from the Ohasama Study. // *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:508–15.
31. Perloff D., Sokolow M. Ambulatory blood pressure measurements, prognostic implications. // *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1991; 84(3):21–7.
32. Pickering T.G., James G.D., Boddie C. How common is white coat hypertension? // *JAMA.* 1988;259:225–228.
33. Pickering T.G., Davidson K., Gerin W., Schwartz J.E. Masked hypertension. // *Hypertension.* 2002;40:795–796.
34. Pickering T.G., Eguchi K., Kario K. Masked hypertension: a review. // *Hypertens Res.* 2007;30(6):479–88.
35. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu G. et al. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene. // *J. Cell. Mol. Med.* 2002; 6(2):245–50.
36. Redwine K.M., Falkner B. Progression of prehypertension to hypertension in adolescents. // *Curr Hypertens Rep.* 2012; 14(6): 619–625.
37. Rizzo M., Obradovic M., Labudovic-Borovic M. Uric acid metabolism in pre-hypertension and the metabolic syndrome. // *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(4):572–85.
38. Robinson S.C., Brucher M. Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11,383 persons. // *Arch Intern Med.* 1939;64:409–44.
39. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A. et al. ACE Polymorphisms. *Circ. Res.* 2006; 98:1123–1133.
40. Schultz M.G., Hare J.L., Marwick T.H. et al. Masked hypertension is «unmasked» by low-intensity exercise blood pressure. // *Blood Pressure.* 2011; 20(5): 284–289.
41. Settakis G., Pall D., Ficzer A. Assessment of cerebrovascular reactivity using the breath-holding test in hypertensive and normotensive adolescents-preliminary results. // *Orv Hetil.* 2003;144(15):709–12.
42. Singh J.P., Larson M.G., Manolio T.A. et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart Study. // *Circulation.* 1999;99:1831–1836.
43. Stergiou G.S., Asayama K., Thijs L. et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO). // *Hypertension.* 2014;63(4):675–82.
44. Sugimoto K., Katsuya T., Ohkubo T. et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. // *Hypertens. Res.* 2004;27(8):551–6.
45. Watanabe Y., Metoki H., Ohkubo T. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. // *Hypertens Res.* 2010;33(2):129–34.
46. Wolk R., Shamsuzzaman A.S.M., Somers V.K. Obesity, sleep apnea, and hypertension. // *Hypertension* 2003; 42:1067–74.

Рецензенты:

Скворцов Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, г. Саратов;

Шварц Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов.