

Дороговцев В.Н.¹, Симоненко В.Б.²

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹ФГБНУ «Федеральный научно-исследовательский центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, Москва, Россия

²ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) и в XXI веке остается одним из самых распространенных заболеваний и ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это обуславливает важность поиска новых факторов, способствующих повышению артериального давления. Данный обзор сфокусирован на исследованиях доклинических предикторов АГ. Ортостатические нарушения кровообращения с клиническими признаками ортостатической дезадаптации являются факторами риска развития АГ и ССЗ, сопровождаются более быстрым повышением жесткости сосудов. Незначительные ортостатические нарушения без клинических проявлений повышают риск развития АГ в молодой популяции.

В обзоре рассматриваются ортостатические изменения гемодинамики и особенности адаптивного нейрогормонального сдвига. Показано, что адаптивные процессы, противодействующие повышению гидростатического давления, способствуют транзитному значительному повышению жесткости сосудов. Для выявления доклинических предикторов разработан новый протокол пассивного ортостатического теста (ПОТ), стандартизированного не по углу наклона, а по высоте гидростатического столба.

Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки прогностических возможностей предикторов, раскрытия патогенетической связи ортостатических нарушений с развитием АГ и ремоделирования сосудистой стенки, вызывающей повышение ее жесткости. Также требуется поиск способов коррекции доклинических ортостатических нарушений в здоровой молодой популяции для ранней профилактики АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ортостатические нарушения кровообращения; жесткость сосудов; предикторы; факторы риска; доклиническая диагностика.

Для цитирования: Дороговцев В.Н., Симоненко В.Б. Доклинические предикторы артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2021;99(2):91–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-2-91-97>

Для корреспонденции: Дороговцев Виктор Николаевич — канд. мед. наук, зав. лаб. функциональной гемодинамики; e-mail: vicdor@yandex.ru

Dorogovtsev V.N.¹, Simonenko V.B.²

PRECLINICAL PREDICTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION

¹Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Recreation Therapy, 107031, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after. Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) remains one of the most common diseases and a leading risk factor for cardiovascular diseases (CVD) in the 21st century. It determines the importance of a search for new factors provoking an increase in blood pressure. This review focuses on studies of preclinical predictors of hypertension. Orthostatic circulatory disorders with clinical signs of cardiovascular deconditioning are risk factors for the development of hypertension and CVD, accompanied by a more rapid increase in vascular stiffness. Such abnormalities, even minor ones without clinical manifestations, increase the risk of hypertension development in the young population.

The review deals with orthostatic changes in hemodynamics and features of neurohormonal change. It has been shown that adaptive processes counteracting an increase in hydrostatic pressure contribute to a significant transient increase in vascular stiffness. The evolution of orthostatic hemodynamic disorders from preclinical to clinical forms accelerates the process of vascular wall remodeling, leading to a spontaneous increase in its rigidity — one of the significant risk factors for hypertension and CVD. To identify preclinical predictors, a new protocol of passive orthostatic test (POT) was developed. It was standardized not by the tilt angle, but by the height of the hydrostatic column.

Further research is needed to evaluate the prognostic capabilities of predictors, to reveal the pathogenetic connection of orthostatic disorders with the development of hypertension, and to remodeling the vascular wall, which causes an increase in its rigidity. It is also required to search for ways to correct preclinical orthostatic disorders in healthy young population for early prevention of hypertension.

Key words: arterial hypertension; orthostatic circulatory disorders; vascular stiffness; predictors; risk factors; preclinical diagnostics.

For citation: Dorogovtsev V.N., Simonenko V.B. Preclinical predictors of arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(2):91–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-2-91-97>

For correspondence: Victor N. Dorogovtsev — MD, PhD, Head of laboratory of functional hemodynamics; e-mail: vicdor@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.12.2020

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая артериальную гипертензию (АГ), остаются самыми рас-

пространенными во всем мире и относятся к основным причинам смертности [1]. Не менее остро эта проблема

стоит в России, где ССЗ являются главной причиной преждевременной смерти [2]. В последнее время во многих странах мира отмечается рост ССЗ [1, 3].

Распространенность АГ, одного из основных факторов риска ССЗ, высока практически во всех странах мира и составляет 31,1% в популяции старше 20 лет. В развитых странах этот показатель несколько ниже — 28,5%, в остальных — 31,5% [4].

Лечение АГ является одним из важнейших компонентов первичной профилактики ССЗ. Критерии диагностики и целевые значения АД лечения АГ постоянно актуализируются [5, 6]. Такой подход позволил разработать и стандартизировать принципы медикаментозного лечения АГ, снизить летальность от ССЗ. Был проведен метаанализ результатов 61 проспективного исследования, охватывающий около 1 миллиона обследованных. В нем проанализирована связь между увеличением АД с возрастом и ростом смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности [7]. Было обнаружено начало роста смертности при АД 115/75 мм рт. ст. и ее линейное увеличение при возрастном повышении АД. Также выявлено удвоение смертности от ССЗ при увеличении систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на 10 мм рт. ст. у пациентов в возрасте от 40 лет. Результаты данного метаанализа дают основание для более внимательного изучения молодой здоровой популяции для выявления предикторов АГ.

Мы сосредоточили наш поиск «новых» предикторов и факторов риска в области воздействия гравитации на сердечно-сосудистую систему (ССС). Выбор направления поиска был связан с тем, что гравитация воздействует на сосудистую систему человека с момента его рождения до смерти, существенно меняя ее функционирование и создавая риски нарушений органных кровотоков при изменениях положения тела. Воздействие гравитации не является постоянным: минимальный эффект наблюдается в горизонтальном положении, максимальный — в вертикальном. Для понимания природы предикторов необходимо рассмотрение физиологических процессов, связанных с воздействием гравитации на сердечно-сосудистую систему.

Воздействие гравитации на сердечно-сосудистую систему

Воздействие гравитации связано, прежде всего, с увеличением гидростатического давления (ГД) в сосудистой системе, когда человек переходит из горизонтального в вертикальное положение и наоборот. Условно его можно оценить, применив физическую формулу расчета ГД столба жидкости: $P = \rho \times g \times h$, где P — ГД, которое прямо пропорционально плотности жидкости (ρ), ускорению свободного падения (g) и высоте столба жидкости (h). В вертикальном положении человека увеличение ГД, прямо пропорциональное росту, вызывает повышение венозного давления в 6 раз [8] и артериального давления на 70–80% в дистальных сосудах ног [9], что способствует депонированию части венозной крови

в нижних отделах сосудистой системы. Уменьшение венозного возврата к сердцу вызывает снижение давления наполнения правого предсердия и в легочных артериях, что способствует стимуляции симпатических барорецепторов [9, 10].

Адаптивный нейрогормональный сдвиг при ортостатическом стрессе

Ортостатическое перераспределение крови создает риск снижения системного АД и уменьшение кровотока в головном мозге, расположенном на вершине гидростатического столба. Постоянство органных кровотоков в таких условиях обеспечивает активация симпатического барорефлекса, которая вызывает адаптивный нейрогормональный сдвиг: повышение активности симпатической нервной системы (СНС) [11, 12], ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13, 14], значительный выброс вазопрессина [15]. Основное значение ортостатических нейрогормональных сдвигов состоит в повышении периферического сосудистого сопротивления, необходимого для поддержания постоянства органных кровотоков и, прежде всего, мозгового кровотока при изменениях положения тела в пространстве. Адаптивные изменения такого типа заслуживают внимания в связи с тем, что в их процессе происходит активация практически всех прессорных систем, участвующих в развитии АГ. Учитывая факт, что человек находится под воздействием гравитации всю свою жизнь, такая активация должна учитываться, тем более что хроническая активация СНС и РААС является фактором риска АГ и ССЗ [16, 17]. При резистентных формах АГ применяется радиочастотная абляция симпатических почечных нервов [18], являющихся важным звеном симпатического барорефлекса, которая позволяет уменьшить влияние СНС на сосуды почек, что способствует снижению активности РААС и лучшему контролю АГ.

Ортостатические нарушения кровообращения — факторы риска АГ и ССЗ

Наиболее часто наблюдаются ортостатическая гипотензия (ОГ) — снижение САД на 20 мм рт. ст. ($\Delta\text{САД} \geq -20$ мм рт. ст.) и/или ДАД на 10 мм рт. ст. ($\Delta\text{ДАД} \geq -10$ мм рт. ст.) — при переходе человека из положения лежа или сидя в положение стоя [19] и ортостатическая гипертензия (ОГТ), при которой САД и ДАД увеличиваются на 20 ($\Delta\text{САД} \geq +20$ мм рт. ст.) и 10 мм рт. ст. ($\Delta\text{ДАД} \geq +10$ мм рт. ст.) соответственно [20]. Первичные ортостатические нарушения связаны с неадекватной функцией автономной нервной системы и недостаточной активацией адаптивных систем, вторичные обусловлены различными заболеваниями: ишемической болезнью сердца, полинейропатией, амилоидозом, сахарным диабетом, гиповолемией и др. [21]. Такие нарушения в данном обзоре не рассматриваются.

Ортостатические нарушения являются объектом изучения не только из-за необходимости их коррекции, но и в связи с тем, что они предшествуют развитию многих ССЗ. Развитие ОГТ связывается с чрезмерной акти-

вацией СНС [22]. Было установлено, что и ОГ [23, 24], и ОГТ [25, 26] являются факторами риска ССЗ. Необходимо отметить, что из двух представленных нарушений только ОГ сопровождается клиническими симптомами от легкого головокружения до кратковременной потери сознания (обморок), связанной с гипоперфузией головного мозга. Для выявления таких нарушений были предложены ортостатические тесты.

Методические аспекты выявления ортостатических нарушений

Главной особенностью ортостатических тестов было создание условий для развития ортостатических нарушений. Выделяют ортостатические тесты активные (АОТ) — с активным переходом испытуемого из горизонтального положения [27] или положения сидя [28] в вертикальное и пассивные (ПОТ), при которых перевод испытуемого из горизонтального в наклонное или вертикальное положение осуществляется с помощью наклонного стола с электрическим приводом [29]. Для повышения чувствительности АОТ и ПОТ предложены различные протоколы, в которых введено сочетание ортостатических тестов с медикаментозным усилением нитроглицерином, кломипрамином и др. [30–32]. Краткий обзор протоколов ортостатических проб был представлен в связи с тем, что они применяются не только в целях «провокации» ортостатических нарушений, но и для выявления предикторов АГ.

Причины развития АГ

Этиология АГ остается неизвестной и в XXI веке, следствием этого является рассмотрение отдельных факторов, способствующих развитию этого заболевания: наследственная предрасположенность — около 30% случаев обусловлены генетическими факторами (33), возраст, избыточная масса тела, потребление алкоголя, избыточное потребление соли, гиподинамия, хроническая активация СНС, РААС, дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, NO, простаглицлина и др.); структурные изменения сосудистой стенки и др. (34). Поиск предикторов АГ осуществляется на разных этапах онтогенеза человека, начиная с перинатального периода. Показано, что преэклампсия и преждевременные роды связаны с высоким риском развития у ребенка в будущем АГ и ССЗ [35], как и низкий вес ребенка при рождении [36, 37] и уровень билирубина в плазме крови новорожденных [38]. Также повышение артериального давления в пубертатном периоде является предиктором АГ у взрослых [39]. Другим направлением является поиск «молекулярных» причин АГ. Установлено, что некоторые «молекулярные» факторы HLDF24 — пептид, эндотелин-протеины, S100B и антитела к ним — могут вызывать развитие данного заболевания. [40].

Связь между возможными причинами и АГ в будущем выявляется с помощью математического метода простой или множественной линейной регрессии, кото-

рый устанавливает величину доверительного интервала связи между гипотетическими предикторами с будущим развитием АГ по результатам проспективных или ретроспективных исследований. Такой подход устанавливает связь между событиями, разделенными годами, но не позволяет выяснить патогенез АГ. Практически все выявленные причины АГ являются самостоятельными нозологическими единицами, многие связаны с уже развившимися структурными изменениями в сосудистой стенке. Профилактические мероприятия на этой стадии недостаточно эффективны, на что указывает высокая распространенность АГ практически во всех странах. Это определяет необходимость поиска новых факторов, связанных с развитием АГ на предклинической стадии, до появления факторов риска АГ. Такие факторы, не связанные с модифицируемыми факторами риска, со структурными изменениями в сосудах и не являющиеся нозологическими единицами, мы называем предикторами АГ.

Поиск доклинических предикторов АГ

Ортостатические нарушения кровообращения являются факторами риска ССЗ в популяции старше 50 лет, рассмотрены методические аспекты и критерии их диагностики (Δ САД и Δ ДАД ± 20 и 10 мм рт. ст. соответственно). Меньшие отклонения этих параметров не рассматриваются как нарушения. Представляется логичным предположение: не несут ли и меньшие отклонения риск развития будущих осложнений? Этот вопрос был изучен в представительном проспективном 8-летнем когортном исследовании CARDIA (the Coronary Artery Risk Development in Young Adults). В ходе данного исследования с применением АОТ с переходом испытуемых из положения сидя в вертикальное были обследованы 5115 молодых здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 30 лет [41]. Особенность данного исследования состояла в том, что были проверены прогностические возможности Δ САД менее 20 мм рт. ст. За норму были приняты значения разницы САД в вертикальном положении и сидя — Δ САД от $+5$ до -5 мм рт. ст. Испытуемые с такими значениями составили группу «same» (57,2%), испытуемые с Δ САД более $+5$ мм рт. ст. вошли в группу «rise» (16,2%), со снижением Δ САД более чем на 5 мм рт. ст. — в группу «drop» (26,6%). Заболеваемость АГ в течение 8 лет наблюдения в группе «rise» составила 12,4% по сравнению с группой «same» 6,8% ($p < 0,001$), в «drop» — 8,4%. Особенно демонстративные данные были получены в группе афроамериканцев, в которой в группе «rise» заболеваемость АГ у испытуемых мужского пола составила 20,4%, женского пола — 17,1%. По мнению авторов этого исследования, результаты свидетельствовали о повышенной активности СНС — причине ОГТ и риска развития АГ у молодых людей. Таким образом, были получены данные о том, что в молодой здоровой популяции даже незначительные ортостатические нарушения могут повышать риск развития АГ.

Другое представительное проспективное 6-летнее исследование было проведено при участии здоровых

испытуемых среднего возраста — от 45 до 64 лет — с применением того же протокола [42]. В данном исследовании значения Δ САД были разделены на децили. Первый дециль с минимальными значениями (от $-3,60$ до $+4,73$ мм рт. ст.) был принят за референтный, децили 2, 3, 4 были представлены значениями Δ САД в сторону снижения (от $-3,65$ до $-6,50$; от $-6,53$ до $-11,25$; от $-11,30$ до $-48,90$ мм. рт. ст.), децили 5, 6, 7 представляли увеличение Δ САД (от $+4,75$ до $+7,33$; от $+7,33$ до $+11,27$; от $+11,3$ до $+43,80$ мм рт. ст.). С применением логистического регрессионного анализа было установлено, что риск развития АГ в 6-летней перспективе был минимален и составлял 14% у испытуемых референтной группы (дециль 1). У испытуемых со значениями Δ САД, соответствующих децилю 2, этот показатель составил 18,5%, в дециле 3 — 20,5%, а при максимальном снижении Δ САД (дециль 4) — 25,2% ($p < 0,001$). Та же закономерность, но с меньшей степенью достоверности, была обнаружена и в группах с увеличением децилей Δ САД. Таким образом, статистический анализ выявил достоверную связь ОГ с развитием АГ и изолированной систолической гипертензией в 6-летней перспективе. Представленные результаты исследований имеют большое значение, так как было показано, что 1) даже незначительные сдвиги Δ САД могут увеличить риск развития АГ в ближайшей перспективе в молодой популяции и 2) рост степени ортостатических нарушений (Δ САД) приводит к пропорциональному увеличению такого риска.

В исследованиях, в которых была показана предиктивная способность ОГ и ОГТ, был применен АОТ. В вертикальном положении любой человек испытывает максимальное воздействие гравитации прямо пропорциональное его росту. В связи со значительными индивидуальными различиями по росту такое воздействие варьирует в широких пределах от самых высоких испытуемых до самых низких. Это может отражаться на характере распределения Δ САД и на определении степени риска АГ. Активный ортостатический тест является адекватным для определения персонифицированных рисков ортостатических нарушений (ОГ). Основным критерием диагностики подобных нарушений является Δ САД $\geq \pm 20$ мм рт. ст. и более, но, как было показано, и меньшие значения Δ САД могут повышать риск развития АГ. В этой связи возникает необходимость рассмотрения других методических подходов для выявления доклинических ортостатических нарушений при стандартных значениях высоты гидростатического столба.

Новый подход к выявлению доклинических форм ортостатических нарушений

Главная цель существующих протоколов — создание условий развития ортостатических нарушений кровообращения с клиническими проявлениями для выявления персонифицированного риска развития таких нарушений. Новый протокол должен быть ориентирован на диагностику доклинических ортостатических нарушений. Такой протокол был разработан [43].

Основными требованиями нового протокола ПОТ являются следующие:

- максимальное снижение риска развития ортостатических нарушений;
- неприемлемость применения АОТ в связи с невозможностью устранения различий испытуемых по росту — высоте гидростатического столба;
- установление единой для всех испытуемых величины ГД, равной 130 см, с помощью индивидуального угла наклона;
- применение «расширенных» критериев ортостатических нарушений в интервале Δ САД от ± 6 мм рт. ст. до ± 20 мм рт. ст. и более;
- создание полного комфорта для пациентов, учет циркадных ритмов, влияния изменений основного обмена;
- новый протокол ориентирован для выявления предикторов в молодой здоровой популяции до 30 лет;
- протокол может применяться при обследовании испытуемых старших возрастных групп с признаками структурных изменений в ССС, которые свидетельствуют о появлении факторов риска для их мониторинга и контроля лечения.

Сущность нового протокола состояла в использовании новой системы стандартизации пассивной ортостатической пробы. Критерием стандартизации был выбран не угол наклона испытуемого, а стандартная величина ГД. Для стандартизации ПОТ по высоте ГД мы применили принцип анализа прямоугольных треугольников. Рост человека в наклонном положении является гипотенузой прямоугольного треугольника, противолежащий катет — высотой гидростатического столба, являющегося константой. По двум переменным находят индивидуальный угол наклона каждого испытуемого. Константа — высота гидростатического столба — была определена у самых низких испытуемых (рост 150 см) при их наклоне на 60° и составила 130 см. Угол наклона у самого высокого испытуемого (200 см) составляет 41° при данной стандартной высоте гидростатического столба. В новом протоколе были применены модифицированные критерии диагностики ортостатических нарушений. Норме соответствовали значения Δ САД от $+5$ до -5 мм рт. ст. (референтные значения). Все показатели $+6$ и выше свидетельствовали об ОГТ, -6 мм рт. ст. и ниже — ОГ. Увеличение этих показателей до ± 20 мм рт. ст. и более свидетельствовало о появлении факторов риска АГ и ССЗ. Важными компонентами протокола являются создание комфорта (температурного, эмоционального, звукового), применение мягкого матраца на вертикализационном столе и др. Необходима полная информированность испытуемых о целях и задачах проведения такого исследования, важность регулярных (1 раз в год) обследований для раннего выявления предикторов и факторов риска, что имеет не только научное, но и большое практическое значение. Данный протокол был дополнен нами измерением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке брахиальная — лодыжечная артерии (44).

Связь ортостатических нарушений с повышением жесткости артерий

У здоровых субъектов в процессе ПОТ с разными углами наклонов наблюдается пропорциональное увеличение жесткости артерий [45–48]. При угле наклона 60° скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) повышается на 30% по сравнению с горизонтальным положением, в ортостазе такое повышение может достигать 70% [49]. Ортостатическое повышение жесткости артерий носит транзиторный характер, показатель быстро возвращается к исходным значениям при возврате в горизонтальное положение. Причина такого увеличения жесткости, вероятно, связана с повышенной активностью прессорных адаптивных систем, повышающих тонус сосудов и увеличивающих общее периферическое сопротивление. С возрастом происходит спонтанное повышение жесткости артерий [50]. Процесс возрастного ремоделирования сосудистой стенки, который вызывает спонтанное увеличение жесткости артерий, протекает достоверно быстрее у субъектов с ортостатическими нарушениями. В популяции старше 50 лет с выявленными ОГ и ОГТ показатели жесткости достоверно выше, чем при ортостатической нормотензии [51–55]. Таким образом, ортостатические нарушения в своей эволюции способствуют ускоренному повышению жесткости сосудистой стенки и появлению одного из самых значимых факторов риска АГ и ССЗ.

Заключение

Пандемия АГ, охватывающая практически все страны, и в XXI веке не имеет тенденции к угасанию, несмотря на множество проводимых национальных профилактических программ. Это определяет необходимость поиска новых причин развития АГ. Диагностика и контроль факторов риска на клиническом этапе их развития не решают проблемы создания эффективной системы профилактики. Мы считаем перспективным направлением поиск таких факторов на доклинической стадии в здоровой популяции без клинических и лабораторных изменений. Для выявления таких нарушений разработан специальный протокол пассивного ортостатического теста, стандартизированного по высоте гидростатического столба. Незначительные ортостатические нарушения кровообращения, не сопровождающиеся какими-либо клиническими симптомами, являются одними из предикторов АГ.

Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки прогностических возможностей предикторов, раскрытия патогенетической связи ортостатических нарушений с развитием АГ и ремоделированием сосудистой стенки, вызывающим повышение ее жесткости. Также необходим поиск способов коррекции доклинических ортостатических нарушений в здоровой молодой популяции для ранней первичной профилактики АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Naylor M., Duncan M.S., Musani S.K. et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals affected by recent changes to US blood pressure treatment guidelines. *J. Hypertens.* 2018;36(2):436–443. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001570
2. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора.* 2018;5:12–18. [Boitsov S.A., Provatorov S.I. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: main components of mortality and directions of prevention. *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2018;5:12–18. (in Russian)]
3. van der Ende M.Y., Hartman M.H., Hagemeyer Y. et al. The LifeLines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *Int. J. Cardiol.* 2017;228:495–500. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.061
4. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016;134(6):441–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):149–218. [Kobalava J.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):149–218. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Y.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension.* 2019;16(1):6–31. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
7. Lewington S., Clarke R., Nawab Qizilbash, Peto R., Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8
8. Hasegawa M., Rodbard S. Effect of posture on arterial pressures, timing of the arterial sounds and pulse wave velocities in the extremities. *Cardiology.* 1979;64(2):122–32.
9. Дороговцев В.Н., Гречко А.В., Милягин В.А., Пунин Д.А., Степанюк Т.А. Изменения артериального давления в различных сосудистых бассейнах у здоровых добровольцев при пассивной ортостатической пробе 60°. *Вестник восстановительной медицины.* 2018;5(87):1–7. [Dorogovtsev V.N., Grechko A.V., Milyagin V.A., Punin D.A., Stepanyuk T.A. Changes of arterial pressure in different vascular basins in healthy volunteers during passive orthostatic test 60°. *Vestnik of rehabilitation medicine.* 2018;5(87):1–7. (in Russian)]
10. O'Leary D.D., Kimmerly D.S., Cechetto A.D., Shoemaker J.K. Differential effect of head-up tilt on cardiovascular and sympathetic baroreflex sensitivity in humans. *Exp. Physiol.* 2003;88(6):769–74. DOI: 10.1113/eph8802632
11. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp. Physiol.* 2014;99(2):312–319. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.072637
12. Sharma P., Paudel B., Singh P., P Limbu P. Heart rate variability: Response to graded head up tilt in healthy men. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ).* 2009;7(27):252–7. DOI: 10.3126/kumj.v7i3.2733
13. László Z., Rössler A., Hinghofer-Szalkay H.G. Cardiovascular and hormonal changes with different angles of head-up tilt in men. *Physiol. Res.* 2001;50(1):71–82. PMID: 11300229
14. Lavi S., Nevo O., Thaler I., Rosenfeld R., Dayan L., Hirshoren N., Gepstein L., Jacob G. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007;292(2):788–93. Epub 2006 Aug 31.
15. Jarvis S., Shibata S., Okada Y., Levine B., Fu Q. Neural-humoral responses during head-up tilt in healthy young white and black women. *Front Physiol.* 2014;5:86. DOI: 10.3389/fphys.2014.00086. eCollection 2014
16. Mancia G., Grassi G., Giannattasio C., Seravalle G. Sympathetic Activation in the Pathogenesis of Hypertension and Progression of Organ Damage. *Hypertension.* 1999;34(2):724–728. DOI: 10.1161/01.hyp.34.4.724

17. Patel S, Rauf A., Khan H., Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed. Pharmacother.* 2017;94:317–325. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091.
18. Bolignano D., Coppolino G. Renal nerve ablation for resistant hypertension: facts, fictions, and future directions. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2019;20(1):9–18. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.01.51
19. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelimsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hilz M.J., Jacob G., Kaufmann C., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson R., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011;21(2):69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5
20. Kario K., Eguchi K., Hoshida S., Hoshida Y., Umeda Y., Mitsuhashi T., Shimada K. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40(1):133–41. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01923-x.
21. Goldstein D.S., Robertson D., Esler M. et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(9):753–63. DOI: 10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00011
22. Magkas N., Tsioufis C., Thomopoulos C., Dilaveris P., Georgiopoulos G., Doumas M., Papadopoulos D., Tousoulis D. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(3):426–433. DOI: 10.1111/jch.13491.
23. Juraschek S.P., Daya N., Appel L.J., Miller E.R. 3rd, McEvoy J.W., Matsushita K., Ballantyne C.M., Selvin E. Orthostatic Hypotension and Risk of Clinical and Subclinical Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(10):e008884. DOI: 10.1161/JAHA.118.008884.
24. Xin W., Mi S., Lin Z., Wang H., Wei W. Orthostatic hypotension and the risk of incidental cardiovascular diseases: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Prev. Med.* 2016;85:90–97. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.01.007.
25. Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013;9(12):726–38. DOI: 10.1038/nrneph.2013.224.
26. Kostis WJ., Sargsyan D., Mekkaoui C., Moreyra A.E., Cabrera J., Cosgrove N.M., Sedjro J.E., Kostis J.B., Cushman W.C., Pantazopoulos J.S., Pressel S.L., Davis B.R. Association of orthostatic hypertension with mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J. Hum. Hypertens.* 2019;33(10):735–740. DOI: 10.1038/s41371-019-0180-4.
27. Smith J.J., Porth C.M., Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J. Clin. Pharmacol.* 1994;34(5):375–86. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb04977.x
28. Fitzpatrick A.P., Theodorakis G., Vardas P., Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991;17:125–30. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90714-k
29. Petersen M.E., Williams T.R., Gordon C., Chamberlain-Webber R., Sutton R. The normal response to prolonged passive head up tilt testing. *Heart.* 2000;84(5):509–14. DOI:10.1136/Heart.84.5.509
30. Kenny R., O'Shea D., Parry S. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart.* 2000;83(5):564–9. DOI: 10.1136/heart.83.5.564
31. Bartoletti A., Alboni P., Ammirati F., Brignole M., Del Rosso A., Foglia Manzillo G., Menozzi C., Raviele A., Sutton R. «The Italian Protocol»: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace.* 2000;2(4):339–42. DOI: 10.1053/eupc.2000.0125
32. Theodorakis G.N., Livanis E.G., Leftheriotis D. et al. Head-up tilt test with clomipramine challenge in vasovagal syndrome-a new tilt testing protocol. *Eur. Heart J.* 2003;24:658–663. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00821-7
33. Ehret GB, Caulfield M.J. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur. Heart J.* 2013;34:951–61.
34. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (in Russian)]
35. Bonamy A.K., Bendito A., Martin H. et al: Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr. Res.* 58:845–849, 2005. DOI: 10.1203/01.PDR.0000181373.29290.80
36. Ligi I., Grandvuillemin I., Andres V., Dignat-George F., Simeoni U. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. *Semin. Perinatol.* 2010;34(3):188–92. DOI: 10.1053/j.semper.2010.02.002.
37. Bertagnolli M., Luu T.M., Lewandowski A.J., Leeson P., Nuyt A.M., Cutter G.R., Burke G.L., Dyer A.R., Friedman G.D., Hilner J.E., Hughes G.H., Hulley Preterm Birth and Hypertension: Is There a Link? *Curr. Hypertens. Rep.* 2016;18(4):28. DOI: 10.1007/s11906-016-0637-6
38. Yu H., Zou L., He Y., Luo L., Dong W., Zhang Y., Lei X. Associations between neonatal serum bilirubin and childhood hypertension. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219942. DOI: 10.1371/journal.pone.0219942. eCollection 2019.
39. YaJun Liang I, Jie Mi Pubertal hypertension is a strong predictor for the risk of adult hypertension. *Biomed. Environ. Sci.* 2011;24(5):459–66. DOI: 10.3967/0895-3988.2011.05.002
40. Sherstnev V.V., Gruden M.A., Elistratova E.I., Karlina V.P., Kuznetsova A.V., Ryzhova T.V., Ryzhov V.M., Sen'ko O.V. Molecular markers of arterial hypertension in patients with normotony, pre-hypertension and hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 158(5):604–6. DOI: 10.1007/s10517-015-2816-x
41. Thomas R.J., Liu K., Jacobs D.R., Bild D.E., Kiefe C.I., Hulley S.B. Positional Change in Blood Pressure and 8-Year Risk of Hypertension: The CARDIA Study *Mayo Clin. Proc.* 2003;78:951–958. DOI: 10.4065/78.8.951
42. Rose K.M., Holme I., Light K.C., Sharrett A.R., Tyroler H.A., Heiss G. Association between the blood pressure response to a change in posture and the 6-year incidence of hypertension: prospective findings from the ARIC study. *J. Hum. Hypertens.* 2002;16(11):771–7. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001482.
43. Дороговцев В.Н., Симоненко В.Б., Янкевич Д.С. Пассивный ортостатический тест для выявления предикторов сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2019;97(10):717–723. [Dorogovtsev V.N., Simonenko V.B., Yankevich D.S. Passive Orthostatic Test for the Detection of Predictors of Cardiovascular Disease. *Clinical Medicine.* 2019;97(10):717–723. (In Russian)]. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-10-717-723
44. Dorogovtsev V.N., Yankevich D.S., Goswami N. Effects of an innovative head-up tilt protocol on blood pressure and arterial stiffness changes. *J. Clin. Med.* 2021 Mar 13;10(6): 1198. DOI: 10.3390/jcm10061198.
45. Pucci G., Spronck B., Avolio A.P., Tap L., Vaudo G., Fabio Anastasio F., Van Den Meiracker A., Mattace-Raso F. Age-specific acute changes in carotid-femoral pulse wave velocity with head-up tilt. *Am. J. Hypertens.* 2020;33(12):112–118. DOI: 10.1093/ajh/hpaa101
46. Cohen G., Pignatelli C., Burr J. The Effect of Body Position on Measures of Arterial Stiffness in Humans. *J. Vasc. Res.* 2020;57(3):143–151. DOI: 10.1159/000506351
47. Mattace-Raso F., van den Meiracker A., Jan Bos W., van der Cammen T., Westerhof B.E., Elias-Smale S., Reneman R.S., Hoeks A., Hofman A., Witteman J. Arterial stiffness, cardiovascular baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J. Hypertens.* 2007;25(7):1421–6. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32811d6a07
48. Tahvanainen A., Tikkaoski A., Koskela J., Nordhausen K., Viitala J., Leskinen M., Kähönen M., Kööbi T., Uitto M., Viik J., Mustonen J., Pörsti I. The type of the functional cardiovascular response to upright posture is associated with arterial stiffness: a cross-sectional study in 470 volunteers. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16:101. DOI: 10.1186/s12872-016-0281-8
49. Hasegawa M., Rodbard S. Effect of posture on arterial pressures, timing of the arterial sounds and pulse wave velocities in the extremities. *Cardiology.* 1979;64(2):122–32. DOI: 10.1159/000170585
50. Uejima T., Dunstan F.D., Arbustini E., Łoboz-Grudzień K., Hughes A.D., Carerj S. et al. E-Tracking International Collaboration Group (ETIC). Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking. *J. Hum. Hypertens.* 2020;34(3):214–222. DOI: 10.1038/s41371-019-0228-5
51. Cremer A., Boutouyrie P., Laurent S., Gosse P., Tzourio C. Orthostatic hypotension: a marker of blood pressure variability and arterial

- stiffness: a cross-sectional study on an elderly population: the 3-City study. *J. Hypertens.* 2020;38(6):1103–1109. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002374
52. Liu K., Wang S., Wan S., Zhou Y., Pan P., Wen B., Zhang X., Liao H., Shi D., Shi R., Chen X., Jangala T. Arterial Stiffness, Central Pulsatile Hemodynamic Load, and Orthostatic Hypotension. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(7):655–62. DOI: 10.1111/jch.12726
53. Chi H.J., Feng H.J., Chen X.J., Zhao X.T., Zhang E.X., Fan Y.F., Meng X.C., Zhong J.C., Wu S.L., Cai J. The association between orthostatic blood pressure changes and subclinical target organ damage in subjects over 60 years old. *J. Geriatr Cardiol.* 2019;16(5):387–394. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.05.006
54. Torjesen A., Cooper L.L., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S., Mitchell G.F. Relations of Arterial Stiffness With Postural Change in Mean Arterial Pressure in Middle-Aged Adults: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;69(4):685–690. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08116

Поступила 16.12.2020