

## Гормональные детерминанты предгипертензии в случайной выборке жителей г. Санкт-Петербурга (по материалам ЭССЕ-РФ)

Ерина А. М.<sup>1</sup>, Бояринова М. А.<sup>1</sup>, Могучая Е. В.<sup>1</sup>, Колесова Е. П.<sup>1</sup>, Васильева Е. Ю.<sup>1</sup>, Алиева А. С.<sup>1</sup>, Паскарь Н. А.<sup>1</sup>, Ротарь О. П.<sup>1</sup>, Баранова Е. И.<sup>1,2</sup>, Конради А. О.<sup>1,3</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Определение ассоциации предгипертензии (ПГ) с кардиометаболическими и гормональными факторами в популяционной выборке жителей г. Санкт-Петербурга.

**Материал и методы.** В рамках эпидемиологического исследования "ЭССЕ-РФ" обследована случайная выборка из 1600 жителей г. Санкт-Петербурга в возрасте 25-64 лет. Все участники подписали информированное согласие и заполнили утвержденные вопросники. Выполнены антропометрия, сбор венозной крови натощак, измерение артериального давления (АД) — аппаратом OMRON (Япония) дважды на правой руке в положении сидя с расчетом среднего АД. Респонденты в зависимости от уровня АД и наличия антигипертензивной терапии разделены на 3 группы: оптимального АД (АД <120/80 мм рт.ст.), ПГ (АД 120-139/80-89 мм рт.ст.) и артериальной гипертензии (АГ) (АД ≥140/90 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия). В крови определены инсулин, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тиреотропный гормон, С-реактивный белок (СРБ), утренний кортизол, лептин, адипонектин. Индекс инсулинорезистентности рассчитан с помощью HOMA-модели (Homeostatic Model Assessment) по формуле (глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкМЕ/мл)) ÷ 22,5. Математико-статистический анализ данных реализован с помощью программы SPSS Statistics 26.

**Результаты.** Проанализированы данные 1591 участника. Среди обследованных лиц преобладали женщины (1025 (64,4%). При увеличении АД от оптимального к ПГ, АГ у респондентов мужского и женского пола отмечается рост уровня СРБ, инсулина, HOMA-IR и лептина. В женской популяции, кроме того, увеличивается распространенность гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Методом множественного логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение по критерию индекса массы тела ≥30 кг/м<sup>2</sup> и окружности талии (окружность талии ≥102 см для мужчин и 88 см для женщин) выявлены ассоциации ПГ с повышением инсулина >173,0 пмоль/л (2,99 [1,22;7,36], p=0,017), HOMA-IR >2,9 (2,12 [1,42;3,19], p<0,0001) и ассоциации АГ с повышением инсулина >173,0 пмоль/л (2,14 [1,30;3,54], p=0,003), HOMA-IR >2,9 (1,83 [1,39;2,42], p<0,0001), утреннего кортизола >536 нмоль/л (1,59 [1,25;2,05], p<0,0001), NT-proBNP >125 пг/мл (2,05 [1,32;3,20], p=0,002).

**Заключение.** В случайной выборке жителей г. Санкт-Петербурга шансы обнаружения ПГ гиперинсулинемия увеличивает в 3 раза, инсулинорезистентность — в 2 раза.

**Ключевые слова:** предгипертензия, гормоны, инсулин, HOMA-IR, лептин, С-реактивный белок.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГАУ ВО Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Ерина А. М.\* — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-

0003-0648-3421, ResearcherID: AAN-1857-2019, Бояринова М. А. — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5601-0668, ResearcherID: AAN-2738-2019, Могучая Е. В. — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-0838-5390, ResearcherID: AAN-3802-2019, Колесова Е. П. — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-1073-3844, ResearcherID: AAN-2492-2019, Васильева Е. Ю. — зав. центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-2115-8873, ResearcherID: AAC-4466-2020, Алиева А. С. — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9845-331X, ResearcherID: AAN-2371-2019, Паскарь Н. А. — н.с., зав. научно-исследовательской лабораторией организации медицинской помощи НИО стандартизации и организации медицинской помощи, ORCID: нет, Ротарь О. П. — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5530-9772, ResearcherID: A-3670-2014, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, директор научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний, зав. НИЛ Метаболического синдрома Института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076, ResearcherID: P-9325-2015, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, ResearcherID: A-6939-2014.

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

Erina\_AM@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ПГ — предгипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТТГ — тиреотропный гормон, ФР — факторы риска, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 02.03.2021

Рецензия получена 18.04.2021

Принята к публикации 25.04.2021



**Для цитирования:** Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Алиева А. С., Паскарь Н. А., Ротарь О. П., Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В. Гормональные детерминанты предгипертензии в случайной выборке жителей г. Санкт-Петербурга (по материалам ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4381. doi:10.15829/1560-4071-2021-4381

## Hormonal determinants of prehypertension in a random sample of St. Petersburg residents: data from the ESSE-RF study

Erina A. M.<sup>1</sup>, Boyarinova M. A.<sup>1</sup>, Moguchaya E. V.<sup>1</sup>, Kolesova E. P.<sup>1</sup>, Vasilyeva E. Yu.<sup>1</sup>, Alieva A. S.<sup>1</sup>, Paskar N. A.<sup>1</sup>, Rotar O. P.<sup>1</sup>, Baranova E. I.<sup>1,2</sup>, Konradi A. O.<sup>1,3</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To determine the association of prehypertension (PHTN) with cardiometabolic and hormonal factors in a population sample of St. Petersburg residents.

**Material and methods.** As part of the ESSE-RF epidemiological study, a random sample of 1600 residents of St. Petersburg at the age of 25-64 was examined. All participants signed informed consent and completed the questionnaires. Anthropometry, fasting venous blood sampling, blood pressure (BP) measurements were performed. BP was measured by the OMRON BP monitor (Japan) twice on the right hand in a sitting position. Mean BP was calculated. Respondents, depending on the BP level and availability of antihypertensive therapy, were divided into 3 groups: optimal BP (<120/80 mm Hg), PHTN (120-139/80-89 mm Hg) and HTN ( $\geq$ 140/90 mm Hg or antihypertensive therapy). Blood levels of insulin, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), thyroid-stimulating hormone, C-reactive protein (CRP), morning cortisol, leptin, adiponectin were assessed. The insulin resistance index was calculated using the Homeostatic Model Assessment (HOMA) according to the following equation:  $\text{glucose (mmol/l)} \times \text{insulin } (\mu\text{IU/ml}) = 22,5$ . Mathematical and statistical data analysis was carried out using the SPSS Statistics 26 program.

**Results.** The data from 1591 participants were analyzed. Among the surveyed persons, women predominated (n=1025; 64,4%). With BP increase from optimal to PHTN, HTN, the levels of CRP, insulin, HOMA-IR and leptin increases in male and female respondents. In addition, there is an increased prevalence of hyperinsulinemia and insulin resistance in the female population. Multiple logistic regression, adjusted for sex, age, obesity (body mass index  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) and waist circumference ( $\geq$ 102 cm for men and 88 cm for women), revealed associations of PHTN with an increase in insulin  $>173,0$  pmol/L (2,99 [1,22; 7,36], p=0,017), HOMA-IR  $>2,9$  (2,12 [1,42; 3,19], p<0,0001) and associations of HTN with an increase in insulin  $>173,0$  pmol/L (2,14 [1,30; 3,54], p=0,003), HOMA-IR  $>2,9$  (1,83 [1,39; 2,42], p<0,0001), morning cortisol  $>536$  nmol/L (1,59 [1,25; 2,05], p<0,0001), NT-proBNP  $>125$  pg/ml (2,05 [1,32; 3,20], p=0,002).

**Conclusion.** In a random sample of St. Petersburg residents, the presence of hyperinsulinemia increases the risk of PHTN and insulin resistance by 3 and 2 times, respectively.

**Keywords:** prehypertension, hormones, insulin, HOMA-IR, leptin, C-reactive protein.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; <sup>3</sup>ITMO University, St. Petersburg, Russia.

Erina A. M.\* ORCID: 0000-0003-0648-3421, ResearcherID: AAH-1857-2019, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, ResearcherID: AAH-2738-2019, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, ResearcherID: AAH-3802-2019, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, ResearcherID: AAH-2492-2019, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, ResearcherID: AAC-4466-2020, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, ResearcherID: AAH-2371-2019, Paskar N. A. ORCID: none, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, ResearcherID: A-3670-2014, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, ResearcherID: P-9325-2015, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, ResearcherID: A-6939-2014.

\*Corresponding author:

Erina\_AM@almazovcentre.ru

**Received:** 02.03.2021 **Revision Received:** 18.03.2021 **Accepted:** 25.04.2021

**For citation:** Erina A. M., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Vasilyeva E. Yu., Alieva A. S., Paskar N. A., Rotar O. P., Baranova E. I., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Hormonal determinants of prehypertension in a random sample of St. Petersburg residents: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4381. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4381

Артериальная гипертензия (АГ) — это хорошо известный фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и одна из главных проблем общественного здравоохранения мирового масштаба [1]. Несмотря на высокую распространенность, идентификация основных патогенетических детерминант остается сложной задачей из-за многофакторной и полигенной природы. Генетические и экологические факторы, особенности питания, опосредующие метаболические и гормональные изменения в тканях и органах, обуславливают различные фенотипы и затрудняют поиск механизмов развития АГ.

Предгипертензия (ПГ) является предиктором, прекурсором, состоянием, предшествующим АГ. Термин “предгипертензия” предложен в 2003г Объединенным национальным комитетом по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (АД) (Joint National Committee for Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)). ПГ включает диапазон систолического АД (САД) 120-139 мм рт.ст., диастолического

АД 80-89 мм рт.ст. [2]. По данным Фрамингемского исследования в течение 4 лет у 38% респондентов ПГ прогрессирует в АГ [3].

Связь ПГ с гормональными факторами описана в единичных работах, а в российской популяции ранее не изучалась.

Целью исследования являлось определение ассоциации ПГ с кардиометаболическими и гормональными факторами в популяционной выборке жителей г. Санкт-Петербурга.

### Материал и методы

Эпидемиологическое исследование выполнено на систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборке из 1600 жителей г. Санкт-Петербурга (ЭССЕ-РФ, 2012-2013гг). Участники в возрасте 25-64 лет подписали информированное согласие и заполнили утвержденные вопросники. Были выполнены антропометрия с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, забор венозной крови натощак, измерение АД. АД измерялось аппаратом

Таблица 1

## Кардиометаболические и гормональные характеристики обследованных жителей Санкт-Петербурга в зависимости от пола

Параметр	Все (n=1591)	Мужчины (n=566)	Женщины (n=1025)	p (муж. vs жен.)
СРБ, мг/л	0,95 [0,40;2,24]	0,94 [0,44;2,14]	0,96 [0,38;2,31]	0,858
СРБ >3 мг/л, n (%)	271 (18%)	90 (16,9%)	181 (18,7%)	0,401
Инсулин, пмоль/л	60,00 [42,2;92,9]	65,05 [43,10;98,30]	58,20 [41,90;89,0]	0,011*
Инсулин <17,8 пмоль/л, n (%)	27 (1,7%)	12 (2,1%)	15 (1,5%)	0,418
Инсулин >173,0 пмоль/л, n (%)	99 (6,3%)	42 (7,5%)	57 (5,6%)	0,159
НОМА-IR	1,97 [1,31;3,22]	2,23 [1,40;3,46]	1,87 [1,26;3,05]	0,0001*
НОМА-IR >2,9, n (%)	467 (29,7%)	190 (33,9%)	277 (27,3%)	0,008*
ТТГ, мМЕ/л	2,06 [1,45;2,93]	1,90 [1,34;2,68]	2,20 [1,51;3,16]	0,0001*
ТТГ <0,4 мМЕ/л, n (%)	18 (1,1%)	1 (0,2%)	17 (1,7%)	0,005*
ТТГ >4,0 мМЕ/л, n (%)	180 (11,4%)	38 (6,7%)	142 (13,9%)	0,0001*
Кортизол, нмоль/л	491,60 [379,70;620,70]	526,65 [404,9;636,3]	470,90 [364,60;607,20]	0,0001*
Кортизол <171 нмоль/л, n (%)	18 (1,1%)	5 (0,9%)	13 (1,3%)	0,623
Кортизол >536 нмоль/л, n (%)	634 (40,2%)	263 (46,8%)	371 (36,5%)	0,0001*
NT-proBNP, пг/мл	41,88 [24,77;70,94]	28,54 [16,1;50,97]	47,32 [31,12;80,47]	0,0001*
NT-proBNP >125 пг/мл, n (%)	142 (9,0%)	40 (7,1%)	102 (10,1%)	0,054
Лептин, нг/мл	12,55 [5,57;24,14]	5,35 [2,75;10,31]	17,88 [9,58;32,97]	0,0001*
Адипонектин, мг/л	9,23 [5,73;15,17]	6,84 [4,70;11,64]	10,87 [6,85;17,33]	0,0001*

Примечание: \* — статистически значимо с  $p < 0,05$ .

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

OMRON (Япония) дважды на правой руке в положении сидя с расчетом среднего АД. Респонденты в зависимости от уровня АД и наличия антигипертензивной терапии разделены на 3 группы: оптимального АД (АД <120/80 мм рт.ст.), ПГ (АД 120-139/80-89 мм рт.ст.) и АГ (АД  $\geq$ 140/90 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия).

В крови определены следующие показатели:

— Инсулин иммунохемилюминесцентным методом с парамагнитным разделением частиц на анализаторе Cobas e411 (Швейцария) с использованием реактивов “Roche Diagnostics” (Германия). Лабораторные референсные значения инсулина 17,8–173,0 пмоль/л.

— С-реактивный белок (СРБ) и кортизол сыворотки (утренний забор крови) определены на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы “Roche Diagnostics” (Германия). Повышение уровня СРБ >3 мг/л расценивалось как кардиометаболический ФР. Лабораторные референсные значения кортизола 171–536 нмоль/л.

— N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тиреотропный гормон (ТТГ) — на анализаторе Cobas e411 (Швейцария) с использованием реактивов “Roche Diagnostics” (Германия). NT-proBNP >125 пг/мл считался повышенным. Проанализирован диапазон ТТГ 0,4–4,0 мМЕ/л.

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

Индекс инсулинорезистентности рассчитан с помощью НОМА-модели (Homeostatic Model Assessment) по формуле (глюкоза (ммоль/л)  $\times$  инсулин (мкМЕ/мл))  $\div$  22,5. Коэффициент пересчета пмоль/л  $\times$  0,144 = мкМЕ/мл. За референсный интервал принято значение, превышающее значение 75 перцентиля у участников без сахарного диабета (СД) [4]. Критериями СД являлись наличие СД со слов пациента, глюкоза плазмы  $\geq$ 7,0 ммоль/л и/или гипогликемическая терапия [5]. Из анализа исключены 133 участника с СД, 75 перцентиль НОМА IR составил 2,9. Пороговым расценен уровень НОМА IR >2,9.

Нормальность распределения данных оценивалась на основании критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, показателей эксцесса и асимметрии, анализа гистограммы. Все данные имеют распределение, отличное от нормального. Применена непараметрическая описательная статистика (медиана, 25 и 75 квартили, метод Тьюки). Количественные переменные сравнивались по критерию Манна-Уитни или критерию Краскела-Уоллиса. Для сравнения качественных переменных, измеренных по номинальной или порядковой шкале, использовался хи-квадрат Пирсона с последующим post-hoc-анализом. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки отношения шансов (ОШ) применялись однофакторные и многофакторные модели бинарной логистической регрессии. Производился расчет 95% доверительных интервалов (ДИ). Также выполнялся линейный регрессионный анализ с представле-

Таблица 2

Профиль кардиометаболических ФР ССЗ при разных уровнях АД у мужчин (n=566)

Параметр	Оптимальное АД (1), n=90	Предгипертензия (2), n=216	АГ (3), n=259	P
СРБ, мг/л	0,58 [0,32;1,08]	0,87 [0,39;1,87]	1,20 [0,59;2,77]	0,0001* 1vs2 p=0,022* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,005*
СРБ >3 мг/л, n (%)	7 (8,0%)	28 (14,0%)	55 (22,5%)	0,003* 1vs3 p=0,008* 2vs3 p=0,032*
Инсулин, пмоль/л	45,30 [34,10;72,20]	59,15 [42,1;87,5]	79,70 [51,1;108,4]	0,0001* 1vs2 p=0,007* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
Инсулин <17,8 пмоль/л, n (%)	4 (4,4%)	3 (1,4%)	5 (1,9%)	0,236
Инсулин >173,0 пмоль/л, n (%)	3 (3,3%)	12 (5,6%)	27 (10,5%)	0,034 при попарных сравнениях НЗ
НОМА-IR	1,53 [1,03;2,25]	1,93 [1,33;2,91]	2,76 [1,7;4,00]	0,0001* 1vs2 p=0,006* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
НОМА-IR >2,9, n (%)	15 (16,7%)	55 (25,7%)	119 (46,5%)	0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
ТТГ, мМЕ/л	1,80 [1,34;2,73]	1,89 [1,49;2,67]	1,92 [1,25;2,62]	0,747
ТТГ <0,4 мМЕ/л, n (%)	0	0	0	-
ТТГ >4,0 мМЕ/л, n (%)	6 (6,7%)	13 (6,0%)	19 (7,4%)	0,844
Кортизол, нмоль/л	506,15 [410,8;589,2]	515,65 [403,8;611,3]	548,4 [405,5;665,5]	0,142
Кортизол <171 нмоль/л, n (%)	0	4 (1,9%)	1 (0,4%)	0,145
Кортизол >536 нмоль/л, n (%)	36 (40,0%)	94 (43,9%)	133 (51,8%)	0,086
NT-proBNP, пг/мл	28,20 [14,33;44,68]	24,0 [14,83;43,41]	38,04 [19,39;70,53]	0,0001* 1vs3 p=0,011* 2vs3 p=0,0001*
NT-proBNP >125 пг/мл, n (%)	0	6 (2,8%)	34 (13,3%)	0,0001* 2vs3 p=0,0001*
Лептин, нг/мл	3,14 [1,45;5,60]	4,35 [2,42;9,07]	6,9 [3,9;13,0]	0,0001* 1vs2 p=0,002* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
Адипонектин, мг/л	7,49 [4,99;10,10]	6,41 [4,62;11,64]	6,97 [4,37;11,96]	0,791

Примечание: \* — статистически значимо с p<0,05, НЗ — статистически незначимо с p≥0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

нием результатов в виде β [95% ДИ]. Математико-статистический анализ данных реализовывался с помощью программы SPSS v.26.

**Результаты**

В исследование были включены 1600 жителей Санкт-Петербурга, для анализа были пригодны данные 1591 участника. Среди обследованных лиц преобладали женщины (1025 (64,4%)).

Основные характеристики выборки описаны ранее в нашей публикации [6]. Доля лиц с АГ, гипертриглицеридемией и повышенным уровнем гликемии была выше среди мужчин, в то время

как женщины чаще имели ожирение по критерию окружности талии (ОТ) и более высокий уровень общего холестерина.

Кардиометаболические и гормональные характеристики обследованных в зависимости от гендерной принадлежности представлены в таблице 1.

Среди обследованных мужчин по сравнению с женщинами были значимо выше уровни инсулина, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, утреннего кортизола, чаще определялись повышение кортизола в крови >536 нмоль/л и инсулинорезистентность по критерию НОМА-IR >2,9. В женской популяции были значимо выше уровни ТТГ, NT-proBNP, лептина

Таблица 3

## Профиль кардиометаболических ФР ССЗ при разных уровнях АД у женщин (n=1025)

Параметр	Оптимальное АД (1), n=359	Предгипертензия (2), n=260	АГ (3), n=405	p
СРБ, мг/л	0,51 [0,28;1,29]	0,98 [0,38;2,02]	1,62 [0,72;3,58]	0,0001* 1vs2 p=0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
СРБ >3 мг/л, n (%)	32 (9,4%)	34 (13,8%)	115 (30,2%)	0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
Инсулин, пмоль/л	47,0 [34,6;66,0]	59,8 [42,3;92,75]	72,55 [49,1;112,1]	0,0001* 1vs2 p=0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,001*
Инсулин <17,8 пмоль/л, n (%)	10 (2,8%)	3 (1,2%)	2 (0,5%)	0,03* 1vs3 p=0,036*
Инсулин >173,0 пмоль/л, n (%)	4 (1,1%)	14 (5,4%)	39 (9,8%)	0,0001* 1vs2 p=0,003* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,043*
НОМА-IR	1,45 [1,05;2,11]	1,87 [1,27;3,21]	2,49 [1,59;4,01]	0,0001* 1vs2 p=0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
НОМА-IR >2,9, n (%)	39 (10,9%)	74 (28,7%)	164 (41,4%)	0,0001* 1vs2 p=0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,001*
ТТГ, мМЕ/л	2,04 [1,46;2,91]	2,16 [1,46;3,18]	2,34 [1,63;3,38]	0,013* 1vs3 p=0,014* 2vs3 p=0,163
ТТГ <0,4 мМЕ/л, n (%)	3 (0,8%)	6 (2,3%)	8 (2,0%)	0,295
ТТГ >4,0 мМЕ/л, n (%)	36 (10,0%)	33 (12,7%)	73 (18,3%)	0,003* 1vs3 p=0,003*
Кортизол, нмоль/л	464,6 [374,6;595,9]	467,8 [357,75;610,10]	482,2 [365,9;610,99]	0,686
Кортизол <171 нмоль/л, n (%)	4 (1,1%)	2 (0,8%)	7 (1,8%)	0,514
Кортизол >536 нмоль/л, n (%)	121 (33,9%)	93 (35,8%)	156 (39,2%)	0,308
NT-proBNP, пг/мл	42,71 [29,30;65,30]	45,47 [29,74;72,96]	58,40 [34,23;98,28]	0,0001* 1vs2 p=0,387 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,001*
NT-proBNP >125 пг/мл, n (%)	21 (5,9%)	16 (6,3%)	64 (16,1%)	0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
Лептин, нг/мл	12,21 [6,66;20,51]	17,36 [9,59;35,23]	24,74 [15,21;43,33]	0,0001* 1vs2 p=0,0001* 1vs3 p=0,0001* 2vs3 p=0,0001*
Адипонектин, мг/л	11,29 [7,29;16,87]	11,24 [7,03;17,72]	10,38 [6,27;17,71]	0,353

**Примечание:** \* — статистически значимо с  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

и адипонектина, чаще регистрировались нарушение тиреоидного статуса — как гипер-, так и гипотиреоз.

Для мужчин и женщин характерен различный кардиометаболический и гормональный профиль. Поэтому данные показатели в зависимости от уровня АД рассчитаны в двух половых группах (табл. 2, 3).

При увеличении АД от оптимального к ПГ, АГ у респондентов мужского и женского пола отмечается рост уровня СРБ, инсулина, НОМА-IR и лептина. В женской популяции, кроме того, увеличивается распространенность гиперинсулинемии и инсулино-резистентности.

Таблица 4

**Предикторы предгипертензии и АГ в популяции жителей Санкт-Петербурга  
(результаты представлены в виде ОШ [95% ДИ])**

Параметр	Предгипертензия	АГ
Пол мужской	3,31 [2,47;4,44], p<0,0001*	1,29 [1,05;1,59], p=0,015*
Возраст	1,03 [1,02;1,05], p<0,0001*	1,10 [1,08;1,11], p<0,0001*
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	2,47 [1,70;3,60], p<0,0001*	3,67 [2,91;4,64], p<0,0001*
ОТ ≥102 см для мужчин и 88 см для женщин	2,12 [1,56;2,88], p<0,0001*	4,24 [3,42;5,25], p<0,0001*
С поправкой на пол, возраст, ожирение по критерию ИМТ и ОТ		
СРБ >3 мг/л	НЗ	НЗ
Инсулин <173,0 пмоль/л	НЗ	НЗ
Инсулин >173,0 пмоль/л	2,99 [1,22;7,36], p=0,017*	2,14 [1,30;3,54], p=0,003*
НОМА-IR >2,9	2,12 [1,42;3,19], p<0,0001*	1,83 [1,39;2,42], p<0,0001*
ТТГ <0,4 мМЕ/л	НЗ	НЗ
ТТГ >4,0 мМЕ/л	НЗ	НЗ
Кортизол <171 нмоль/л	НЗ	НЗ
Кортизол >536 нмоль/л	НЗ	1,59 [1,25;2,05], p<0,0001*
NT-proBNP >125 пг/мл	НЗ	2,05 [1,32;3,20], p=0,002*

**Примечание:** \* — статистически значимо с p<0,05, НЗ — статистически незначимо с p≥0,05.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

При проведении линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение по критерию ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> и ОТ (ОТ ≥102 см для мужчин и 88 см для женщин) выявлена ассоциация САД с уровнем NT-proBNP β: 0,015 [95% ДИ: 0,002;0,028], p=0,02 только в группе АГ.

Методом множественного логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение по критерию ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> и ОТ (ОТ ≥102 см для мужчин и 88 см для женщин) выявлены ассоциации ПГ с повышением инсулина >173,0 пмоль/л, НОМА-IR >2,9 и ассоциации АГ с повышением инсулина >173,0 пмоль/л, НОМА-IR >2,9, утреннего кортизола >536 нмоль/л, NT-proBNP >125 пг/мл. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, гиперинсулинемия увеличивает шансы ПГ в 3 раза, инсулинорезистентность по критерию НОМА-IR >2,9 — в 2 раза. Результаты расчетов представлены в таблице 4.

**Обсуждение**

В выполненном нами исследовании с участием 1600 жителей Санкт-Петербурга были оценены ассоциации ПГ с кардиометаболическими детерминантами ССЗ. Подобные исследования в рамках российской популяции единичны и ограничиваются, как правило, небольшими выборками. Эпидемиологические исследования предикторов ПГ в других популяциях также редки. Особенностью нашей работы являлся анализ широкой группы кардиометаболических показателей, преимущественно, гормональных, выполненный на крупной случайной выборке жителей г. Санкт-Петербурга.

В работе Шальной С. А. и др. среди 1876 москвичей в возрасте ≥55 лет, участников проспективного исследования “Стресс, старение и здоровье”, выявлена положительная ассоциация повышенного уровня СРБ >3 мг/л с повышенным уровнем АД (ОШ 1,450 (1,127;1,864), p=0,004) вне зависимости от ФР и ишемической болезни сердца (с поправкой на пол, возраст, уровень образования, курение, употребление легких спиртных напитков, абдоминальное ожирение, высокий индекс атерогенности, наличие ишемической болезни сердца) [7]. В нашем исследовании при увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ отмечалось повышение уровня СРБ, что говорит о росте выраженности субклинического воспаления с увеличением АД.

По данным крупного эпидемиологического исследования The National Health and Nutrition Examination Survey, инсулинорезистентность (по критериям уровня инсулина крови натощак и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR) ассоциирована с ПГ только у мужчин [8]. В китайской популяции при многофакторном анализе определена ассоциация ПГ с НОМА-IR и в общей популяции [9]. Среди жителей Санкт-Петербурга выявлена ассоциация ПГ с инсулинорезистентностью по критериям повышения инсулина >173,0 пмоль/л и НОМА-IR >2,9 в общей популяции. Отмечалось нарастание показателей инсулинорезистентности от оптимального АД к АГ, при этом ПГ можно рассматривать как стадию начальных метаболических нарушений.

Пакистанскими авторами среди 55 участников с ПГ показана положительная корреляция уровня

кортизола с ИМТ и ОТ [10]. Мы не выявили ассоциации ПГ с уровнем утреннего кортизола, но определили связь повышенного уровня кортизола утром >536 нмоль/л с наличием АГ.

В работе De Las Heras J, et al. у 65 подростков продемонстрирована ассоциация между адипонектином и АД, независимая от наличия ожирения [11]. В исследовании Celoria VM, et al. определена связь гипoadипонектинемии с ПГ у участников многоэтнического происхождения с ожирением. При снижении уровня адипонектина в плазме на 1 мкг/мл САД увеличивалось на 1,612 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) [12]. Статистически значимые ассоциации адипонектина с АД у жителей Санкт-Петербурга не выявлены.

Fung M, et al. при ПГ выявили более высокий уровень лептина по сравнению с нормотонзией [13]. По результатам нашего исследования определен рост уровня лептина при увеличении АД от оптимального к ПГ и АГ.

Группа иранских авторов во главе с Abdi H, et al. определила связь свободного Т4, но не ТТГ, с уровнем АД. Повышение свободного Т4 на 1 нг/дл ассоциировано с риском развития ПГ на 40% [1,40 (1,02-1,90)], с АГ ассоциация статистически незначимая [0,93 (0,80-1,09)] [14]. Среди жительниц Санкт-Петербурга гипотиреоз статистически значимо чаще диагностирован в группе АГ по сравнению с оптимальным АД.

Tenekecioglu E, et al. выполнен многомерный регрессионный анализ: САД ( $\beta$ : 0,264;  $p=0,002$ ), индекс массы миокарда левого желудочка ( $\beta$ : 0,293;  $p=0,001$ ) и NT-proBNP ( $\beta$ : 0,168;  $p=0,045$ ) связаны с повышенной экскрецией альбумина с мочой у предгипертензивных пациентов [15]. По результатам нашего исследования только АГ ассоциирована с повышением NT-proBNP >125 пг/мл ( $\beta$ : 0,015 [95% ДИ: 0,002;0,028],  $p=0,02$ ), с ПГ ассоциация не выявлена.

### Заключение

1. В случайной выборке жителей г. Санкт-Петербурга при повышении АД от оптимального к ПГ и АГ отмечается рост уровня СРБ, инсулина, НОМА-IR и лептина. Среди женщин, кроме того, увеличивается распространенность гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

2. Наличие гиперинсулинемии увеличивает шансы ПГ в 3 раза, инсулинорезистентность — в 2 раза у жителей г. Санкт-Петербурга.

3. Адипонектин не был ассоциирован с уровнем АД. Кортизол и NT-proBNP в общей популяции и ТТГ у женщин ассоциированы с АД только при достижении уровня АГ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1135-59. doi:10.1016/S0140-6736(20)31404-5.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National High Blood Pressure Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72. doi:10.1001/jama.289.19.2560.
- Vasan R, Larson M, Leip E, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9594):1682-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)06710-1.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1-144. doi:10.14341/DM221S1.
- Alieva AS, Boyarinova MA, Moguchaya EV, et al. Markers of subclinical arterial lesions in a sample of residents of St. Petersburg (according to ESSE-RF). *Arterial hypertension*. 2015;21(3):241-51. (In Russ.) Алиева А.С., Бояринова М.А., Могучая Е.В. и др. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2015;21(3):241-51. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-3-241-251.
- Shalnova SA, Zhukova VA, Metelskaya VA, et al. Association between C-reactive protein and blood pressure in a cohort of elderly Muscovites: epidemiological study data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):65-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Жукова В.А., Метельская В.А. и др. Ассоциации между С-реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012;11(4):65-9. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-65-69.
- Player MS, Mainous 3<sup>rd</sup> AD, Diaz VA, et al. Prehypertension and insulin resistance in a nationally representative adult population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(6):424-9. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.06439.x.
- Zhao H, Wang G, Zhang M, et al. Prehypertension and insulin resistance among Mongolian people, Inner Mongolia, China. *Blood Press*. 2011;20(2):98-103. doi:10.3109/08037051.2010.532320.
- Syed SB, Qureshi MA. Association of aldosterone and cortisol with cardiovascular risk factors in prehypertension stage. *Int J Hypertens*. 2012;2012:906327. doi:10.1155/2012/906327.
- Heras J, Sojung L, Bacha F, et al. Cross-sectional association between blood pressure, *in vivo* insulin sensitivity and adiponectin in overweight adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(6):379-85. doi:10.1159/000331462.
- Celoria B, Genelhu V, Duarte S, et al. Hypoadiponectinemia is associated with prehypertension in obese individuals of multiethnic origin. *Clin Cardiol*. 2010;33(6):E61-5. doi:10.1002/clc.20657.
- Fung M, Rao F, Poddar S, et al. Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms prehypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2011;24(2):225-33. doi:10.1038/ajh.2010.210.
- Abdi H, Amouzegar A, Tohidi M. Blood Pressure and Hypertension: Findings from 20 Years of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Int J Endocrinol Metab*. 2018;16(4 Suppl):e84769. doi:10.5812/ijem.84769.
- Tenekecioglu E, Yilmaz M, Yontar O, et al. Microalbuminuria in untreated prehypertension and hypertension without diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3420-9.