

H-тип артеріальної гіпертензії та зв'язок із жорсткістю судин (пілотне дослідження)

Ю. М. Сіренко^{1, A, C, E, F}, О. Л. Рековець^{1, A, B, C, D}, О. О. Торбас^{1, B, C}, С. М. Кушнір^{1, B},
О. Ю. Сіренко^{2, C}

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, ²Військово-медичний госпіталь, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
гомоцистеїн,
H-тип артеріальної
гіпертензії,
жорсткість артерій.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 32-41

*E-mail:
rekovets@ukr.net

Підвищена жорсткість артерій – важливий фактор, що визначає серцево-судинний ризик. Підвищений вміст загального гомоцистеїну (ГЦ) виявився незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Клінічні дослідження для оцінювання зв'язку між ГЦ і швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ) показують суперечливі результати.

Мета роботи – оцінити поширеність гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) серед пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (АГ) і вплив ГГЦ на жорсткість судинної стінки.

Матеріали та методи. Робота виконана в рамках дослідження ХІПСТЕР в Україні. У дослідження залучили 40 пацієнтів із I і II ступенем АГ (середній рівень офісного систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) артеріального тиску – 155,88/92,60 ± 1,63/1,43 мм рт. ст.), ЧСС – 71,40 ± 1,29 уд/хв. Середній вік хворих становив 55,85 ± 2,09 (26–74) року. Осіб із рівнем ГЦ ≥10 мкмоль/л визначали як пацієнтів із ГГЦ (H-тип АГ). Жорсткість судин визначали за ШППХ.

Результати. На початку дослідження 75 % (30 пацієнтів із м'якою та помірною АГ) осіб мали H-тип АГ із підвищеним рівнем ГЦ. Пацієнти з H-типом АГ (ГГЦ) та АГ без ГГЦ не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, але мали більшу масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ). Офісний САТ у пацієнтів із H-типом АГ на початку та через 6 місяців лікування вищий порівняно з хворими без ГГЦ: 156,45 ± 1,04 мм рт. ст. проти 152,55 ± 1,41 мм рт. ст. на початку (p < 0,05) і 130,65 ± 0,96 мм рт. ст. проти 126,97 ± 1,08 мм рт. ст. через 6 місяців (p < 0,05). ІМТ на початку дослідження в пацієнтів із H-типом АГ становив 30,72 ± 0,39 кг/м² проти 28,34 ± 0,69 кг/м² у хворих без ГГЦ (p < 0,05). Пацієнти з H-типом АГ гірше досягали цільових рівнів АТ на тлі лікування та мали високі показники артеріального тиску на початку. Пацієнти з H-типом АГ порівняно з хворими без ГГЦ мали вираженішу інсулінорезистентність (за рівнем індексу НОМА), меншу ШКФ на початку та наприкінці лікування. За даними ДМАТ, до початку лікування пацієнти з H-типом АГ порівняно з хворими на АГ без ГГЦ мали вірогідно вищий рівень САД. Після регресійного аналізу рівень гомоцистеїну асоціювався зі ШППХ незалежно від ступеня зниження АТ (ШППХел (6 місяців), м/с, β = 0,307, p = 0,001).

Висновки. У 75 % пацієнтів з АГ діагностована гіпергомоцистеїнемія. Рівень гомоцистеїну асоційований із жорсткістю судин незалежно від рівня зниження артеріального тиску.

Key words:
homocysteine,
hypertension,
arterial stiffness.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 32-41

Association between H-type arterial hypertension and vascular stiffness (a pilot study)

Yu. M. Sirenko, O. L. Rekovets, O. O. Torbas, S. M. Kushnir, O. Yu. Sirenko

Increased arterial stiffness is an important determinant of cardiovascular risk. Elevated total homocysteine (HC) levels appeared to be an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). To date, clinical studies on the relationship between HC and pulse wave velocity (PWV) assessment have shown conflicting results.

Aim. To estimate the prevalence of hyperhomocystinemia (HHc) among patients with mild to moderate arterial hypertension and the effect of HHc on the vascular wall stiffness.

Materials and methods. Our study was carried out as a part of the HYPSTER study in Ukraine. The study included 40 patients with I and II degree of arterial hypertension (AH) (average office systolic blood pressure (SBP)/diastolic (DBP) – 155.88/92.60 ± 1.63/1.43 mm Hg), heart rate – 71.40 ± 1.29 beats/min. The average age of the patients was 55.85 ± 2.09 (26–74) years. Patients with HC levels ≥10 μmol/l were defined as patients with H-type AH (HHc). Arterial stiffness was determined by PWV.

Results. We found that at the beginning of the study, 75 % (30 patients with mild and moderate hypertension) had H-type hypertension with an increased level of HC. Patients with H-type AH and AH patients without HHc did not differ in age and AH duration. At the same time, patients with H-type AH had higher body weights and BMI. Office SBP in patients with H-type hypertension was higher compared to patients without HHc (156.45 ± 1.04 mm Hg vs. 152.55 ± 1.41 mm Hg at the beginning (P < 0.05) and 130.65 ± 0.96 mm Hg vs. 126.97 ± 1.08 mm Hg after 6 months (P < 0.05)) of treatment, respectively. BMI in H-type AH was 30.72 ± 0.39 kg/m² vs. 28.34 ± 0.69 kg/m² without HHc (P < 0.05) at the beginning of the study. It was difficult to achieve target levels of BP in the patients with H-type hypertension during the treatment and they had high initial blood pressure values. In contrast to the patients without HHc, H-type AH patients had a more pronounced degree of insulin resistance (according to the HOMA index), lower GFR both at the beginning and at the end of the treatment. According to ambulatory BP monitoring, H-type AH patients presented with a significantly higher SBP level before starting the treatment compared to those with AH without HHc. The regression analysis revealed an association between HC and PWV, regardless of the degree of BP reduction (PWV (6 months), m/s, β = 0.307, P = 0.001).

Conclusions. Hyperhomocystinemia was observed in 75 % of patients with arterial hypertension. Homocysteine levels were associated with vascular stiffness, regardless of the reduction in blood pressure level.

Н-тип артеріальної гіпертензії і зв'язь з жорсткістю судин (пілотне дослідження)

Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец, Е. А. Торбас, С. Н. Кушнір, А. Ю. Сиренко

Повишена жорсткість артерій – важливий фактор, визначаючий серцево-судинний ризик. Повишене содержание общего гомоцистеина (ГЦ) оказалось независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Клинические исследования для оценки связи между ГЦ и скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) показывают противоречивые результаты.

Цель работы – оценить распространенность гипергомоцистеинемии (ГГц) у пациентов с мягкой и умеренной АГ и влияние ГГц на жорсткість судинної стінки.

Матеріали і методи. Исследование выполнено в рамках исследования ХИПСТЕР в Украине. В исследование включены 40 пациентов с I и II степенью АГ (средний уровень офисного систолического (САД)/диастолического (ДАД) АД – 155,88/92,60 ± 1,63/1,43 мм рт. ст.), ЧСС – 71,40 ± 1,29 уд/мин. Средний возраст больных составил 55,85 ± 2,09 (26–74) года. Пациентов с уровнем ГЦ ≥10 мкмоль/л определяли как больных с ГГц (Н-тип АГ). Жорсткість судин визначали по СРПВ.

Результаты. В начале исследования у 75 % (30 пациентов с мягкой и умеренной АГ) больных диагностирован Н-тип АГ с повышенным уровнем ГЦ. Пациенты с Н-типом АГ (ГГц) и АГ без ГГц не отличались по возрасту, длительности АГ, но имели большую массу тела, индекс массы тела (ИМТ). Офисное САД у пациентов с Н-типом АГ в начале и через 6 месяцев лечения выше по сравнению с больными без ГГц: 156,45 ± 1,04 мм рт. ст. против 152,55 ± 1,41 мм рт. ст. в начале ($p < 0,05$) и 130,65 ± 0,96 мм рт. ст. против 126,97 ± 1,08 мм рт. ст. через 6 месяцев ($p < 0,05$). ИМТ в начале исследования у пациентов с Н-типом АГ составлял 30,72 ± 0,39 кг/м² против 28,34 ± 0,69 кг/м² у больных без ГГц ($p < 0,05$). Пациенты с Н-типом АГ хуже достигали целевых уровней АД на фоне лечения и изначально имели высокие показатели АД. Пациенты с Н-типом АГ по сравнению с пациентами без ГГц имели более выраженную степень инсулинорезистентности (по уровню индекса НОМА), меньшую СКФ и в начале, и в конце лечения. По данным СМАД, до начала лечения у пациентов с Н-типом АГ по сравнению с больными АГ без ГГц зарегистрирован более высокий уровень САД. После регрессионного анализа уровень гомоцистеина ассоциировался со СРПВэл независимо от степени снижения АД (СРПВэл (6 месяцев), м/с, $\beta = 0,307$, $p = 0,001$).

Выводы. У 75 % пациентов с АГ отмечена гипергомоцистеинемия. Уровень гомоцистеина ассоциирован с жорсткістю судин независимо от уровня снижения артериального давления.

Ключевые слова: гомоцистеин, Н-тип артериальной гипертензии, жорсткість артерій.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 32-41

Поширеність артеріальної гіпертензії призводить до тяжких наслідків або ускладнень, як-от порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, серцева недостатність. Через сукупність факторів ризику, що пов'язані зі способом життя, та супутніх захворювань ризик ускладнень істотно зростає.

Підвищена жорсткість артерій – важливий фактор, що визначає серцево-судинний ризик [1]. Жорсткість артерій можна виміряти за допомогою швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), яку вважають показником серцево-судинного (СС) ризику, вона включена в Європейські рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії [2]. Попередні дослідження показали: ШППХ – фактор розвитку серцево-судинних подій [3]. Підвищений вміст загального гомоцистеїну (ГЦ) виявився незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4]. Опубліковано чимало клінічних досліджень щодо оцінювання зв'язку між ГЦ і ШППХ, але ці попередні дослідження дали суперечливі результати [5–7].

Як відомо, в Україні найбільша смертність від серцево-судинних подій пов'язана саме з порушенням мозкового кровообігу. Останнім часом усе більше уваги приділяють асоціації між біохімічними показниками крові та розвитком ішемічного інсульту. Дослідження китайських учених показали, що 75 % пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) мали підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці крові [8]. Вони назвали таку гіпертензію Н-тип АГ. У дослідженнях виявили зв'язок Н-типу АГ і розвитку повторних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Вважають, що пацієнти з АГ і гіпергомоцистеїнемією (ГГц) частіше мали ССЗ та цереброваскулярні захворювання, однак механізми взаємодії між артері-

альним тиском (АТ) і рівнем ГЦ при ССЗ залишаються незрозумілими. Мало хто з дослідників оцінював зв'язок досягнення цільового рівня АТ і рівень ГЦ залежно від жорсткості судинної стінки.

Мета роботи

Оцінити поширеність гіпергомоцистеїнемії серед пацієнтів із м'якою та помірною АГ і вплив гіпергомоцистеїнемії на жорсткість судинної стінки.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали в рамках багатоцентрового дослідження ХИПСТЕР в Україні (Відкрите клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан (ХіПотел) або комбінації з амлодіпіном (Семлопін) чи гідрохлортиазидом у ТЕРапії пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією) [9,10].

У дослідження залучили 40 пацієнтів із I та II ступенем АГ (середній рівень офісного систолического (САТ)/діастолического (ДАТ) АТ – 155,88/92,60 ± 1,63/1,43 мм рт. ст.), ЧСС – 71,40 ± 1,29 уд/хв. Середній вік хворих – 55,85 ± 2,09 (26–74) року.

Критерії залучення в дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років; I та II ступінь АГ згідно з класифікацією 2018-ESH/ESC за умови, що наприкінці семиденного періоду скасування всіх антигіпертензивних препаратів середні значення артеріального тиску, виміряного в першій половині дня в положенні сидячи становили: офісний систолический артеріальний тиск – САТ ≥140 мм рт. ст.,

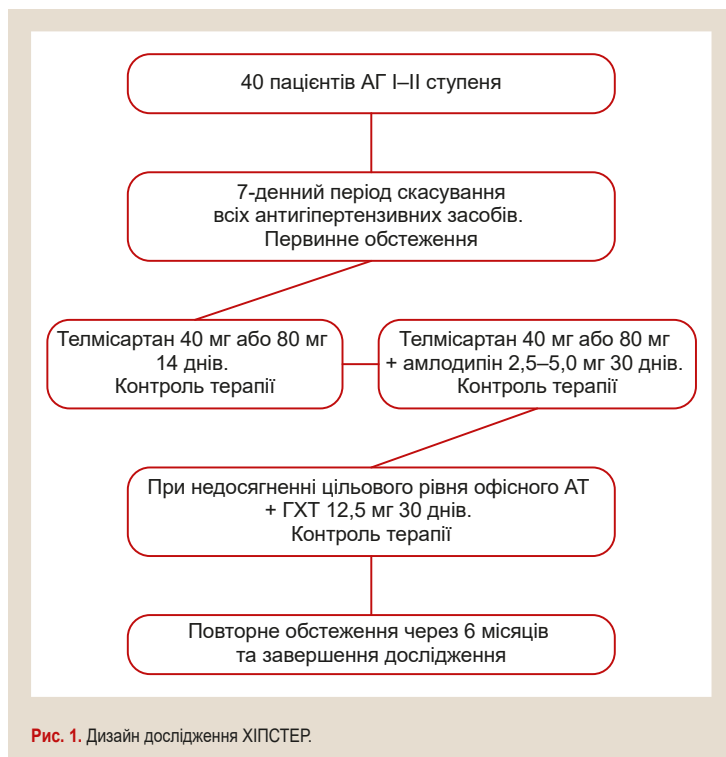


Рис. 1. Дизайн дослідження ХІПСТЕР.

але <180 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск – ДАТ ≥ 90 мм рт. ст., але <110 мм рт. ст.; відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія (>5,5 ммоль/л) або гіпокаліємія (<3,5 ммоль/л), гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизмальні шлуночкові або надшлуночкові тахікардії, персистуюча синусова тахікардія (ЧСС понад 100 уд/хв), атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг артеріальної гіпертензії, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ нижче ніж 90 мм рт. ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ або АЛТ утричі вищі за верхню межу норми), гостра або хронічна ниркова недостатність (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI <30 мл/хв/1,72 м²), серцева недостатність II і вище функціонального класу (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), інфаркт міокарда в анамнезі строком менше ніж 6 місяців до моменту залучення в дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV функціонального класу (за Канадською класифікацією) або вазоспастичної стенокардії, інфекційні й онкологічні захворювання, цукровий діабет, морбідне ожиріння (ІМТ >40 кг/м²), виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше ніж 1 місяць), приймання стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значущі психічні розлади, неможливість скасувати попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Після семиденного періоду скасування всіх медикаментозних засобів пацієнти проходили початкове обстеження, методом сліпих конвертів їх поділяли на групи за призначенням антигіпертензивної терапії. В кінці періоду скасування повторно оцінювали критерії залучення в дослідження. Якщо пацієнт їм відповідав, його залучали в дослідження. Дизайн дослідження наведений на рис. 1.

Усім пацієнтам на початку дослідження та через 6 місяців наприкінці періоду лікування виконували клінічні, лабораторні та функціонально-діагностичні обстеження: фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок індексу маси тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$, кг/м². Діагноз надлишкової ваги тіла або ожиріння оцінювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997): надлишкову масу тіла встановлювали при значенні ІМТ 25,0–29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – 30,0–34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – 35,0–39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ понад 40,0 кг/м².

Офісний САТ і ДАТ вимірювали на початку дослідження, після семиденного (в разі потреби) скасування всіх антигіпертензивних препаратів і наприкінці лікування. АТ вимірювали в кабінеті лікаря в положенні пацієнта сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 7051T (OmronHealth Care). ЧСС визначали після другого вимірювання. Проводили добуве моніторування артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою апаратів ABPM-04M (Meditech, Угорщина) або BP-Lab, (BPLab GmbH, ФРН). Вивчали показники: середньодобовий, денний, нічний систолічний АТ (САТ), середньодобовий, денний, нічний діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС. Аналізуючи ДМАТ для САТ і ДАТ за допомогою програмного забезпечення, обраховували добовий індекс (ДІ) – відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним. Крім того, розраховували індекс часу (ІЧ), що характеризує часове переваження тиском протягом доби та визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Визначали індекс навантаження тиском (ІП), що є площею між кривою підвищеного АТ і лінією межі норми, а також індекс варіабельності (СВ), який обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Моніторування проводили в такому режимі: вдень – кожні 15 хвилин, уночі (з 22:00 до 6:00 год) – кожні 30 хвилин. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні та психоемоційні навантаження, заповнювали щоденник.

Біохімічні аналізи виконували в сертифікованій в Україні лабораторії СІНЕВО. Венозну кров у пацієнтів брали натще після 8–10 годин голоду. Кров центрифугували. Визначали рівень гомоцистеїну, креатиніну, електролітів (калію, натрію), глюкози, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), за стандартною методикою розраховували вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) у сироватці крові. Кліренс креатиніну, що показує ШКФ, визначали розрахунково за формулою СКД-EPI, яка затверджена рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [11].

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії

(ВЕРХ). Пацієнтів зі збільшенням рівня гомоцистеїну (ГЦ ≥ 10 мкмоль/л) визначали як осіб із гіпергомоцистеїнемією (Н-тип АГ). Це обмеження обрали на рівні 10 мкмоль/л згідно з результатами попередніх досліджень [4,6]. Осіб, які не мали високого артеріального тиску та високого рівня гомоцистеїну, визначили як групу контролю ($n = 10$).

Рівень С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу високої чутливості для кількісного визначення в сироватці крові. Відомо про підвищення рівня СРП за наявності артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, ішемічного інсульту [8,25].

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), що з'єднаний із персональним комп'ютером; це дає змогу аналізувати форми пульсової хвилі та визначати ШППХел і ШППХм. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій, стегновій і радіальній артеріях правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснений за допомогою відповідної програми приладу. Час запізнення пульсової хвилі та швидкість поширення пульсової хвилі, центральний АТ визначали автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, котру вимірювали сантиметровою стрічкою. Для оцінювання пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХ визначали на сегменті сонна – стегова артерія, для оцінювання пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу встановлювали на сегменті сонна – радіальна артерія. Крім ШППХ, визначали центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі артеріального тиску на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником, проведена стандартизація для інтрааортального вимірювання артеріального тиску). ШППХ вища в разі більшої жорсткості стінки артерій, більшої їхньої товщини, менших густини крові та радіусі артерій. Для визначення ШППХ пульсову хвилю реєструють на проксимальній (спільна сонна) та дистальній (стегова та променева) артеріях. За допомогою сантиметрової стрічки через поверхню тіла вимірюють відстань між місцями реєстрації пульсової хвилі (d), а прилад визначає час спізнення (t) появи пульсової хвилі в дистальній точці. Час спізнення визначається під час синхронізації з електрокардіограмою. ШППХ розраховується за формулою: $ШППХ = \Delta d / \Delta t$.

ШППХ на сегменті спільна сонна – стегова артерія показує швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу, на сегменті спільна сонна – променева артерія – по артеріях м'язового типу.

Аортальну ШППХ зазвичай вимірюють між сонною та стеговою артеріями. Нормальні показники у здорових людей середнього віку становлять 4 м/с у низхідній аорті, 5 м/с – у черевній аорті та сонних артеріях, 7 м/с – у плечових артеріях, 8 м/с – у здухвинних артеріях.

Отже, використання методики апланаційної тонометрії дає змогу оцінити ураження судин та інших органів-мішеней і в загальній популяції, й у хворих на АГ зокрема.

Найважливішими прогностичними факторами контролю за ефективністю антигіпертензивної терапії вважають показники центрального пульсового АТ (цПАТ) і центрального систолічного АТ (цСАТ). Як показали клінічні дослідження, саме вони більше визначають прогноз, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії. Так, у дослідженні CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) рівень цПАТ незалежно від інших факторів ризику асоціювався з гіршим перебігом. Аналіз відмінностей між групами, в яких серцево-судинні ускладнення виникли чи не виникли, в дослідженні SHS (Strong Heart Study) показав: цПАТ >50 мм рт. ст., але не ПАТ, виміряний на плечовій артерії, – незалежний предиктор виникнення кардіоваскулярних подій. Супутні захворювання (ІХС, цукровий діабет, синдром обструктивного апное) та стани (дисліпідемія, куріння) супроводжуються збільшеним центральним АТ. Крім судинних ускладнень, цПАТ і цСАТ асоціюються з ураженням органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), товщиною комплексу інтима-медіа, діастолічною дисфункцією ЛШ, збільшенням розміру лівого передсердя (ЛП)) і прогресуванням атеросклерозу.

ЕхоКГ виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- і В-режимі за стандартним протоколом. Визначали розмір аорти, ЛП, кінцево-діастолічний розмір (КДР) і кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, кінцево-систолічний (КСО) та кінцево-діастолічний (КДО) об'єми ЛШ і фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography), використання якої рекомендоване Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology).

Ефективність лікування оцінювали шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних і функціонально-діагностичних показників у хворих на початку та наприкінці лікування. Первинна кінцева точка – зниження та досягнення цільового рівня АТ (офісного – $<140/90$ мм рт. ст., під час добового моніторування – $<130/80$ мм рт. ст.). Вторинна кінцева точка – вплив терапії на рівень глюкози крові та ступінь інсулінорезистентності, рівень центрального САТ і ШППХ, виявлення пацієнтів з АГ та гіпергомоцистеїнемією, переносність і розвиток побічних ефектів.

Після створення баз даних у Microsoft Excel результати статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 21. Оскільки вибірка відповідала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: M – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – коефіцієнт вірогідності. Вірогідність результатів визначили за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t -критерію Стюдента для середніх величин, кореляційний аналіз – для незалежних варіантів, виконали парний факторний кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції за Спірменом (r), багатофакторний

Таблиця 1. Порівняльна характеристика пацієнтів груп з АГ і гіпергомоцистеїнемією та без гіпергомоцистеїнемії

Показники, одиниці вимірювання	Пацієнти з АГ, гомицистеїн ≥ 10 мкмоль/л, (n = 30)	Пацієнти з АГ, гомицистеїн < 10 мкмоль/л, (n = 10)	p між групами
Вік, роки	54,38 \pm 1,31	55,55 \pm 2,41	НД
Маса тіла_до, кг	91,87 \pm 1,92	85,41 \pm 2,50	p < 0,05
ІМТ_до, кг/м ²	30,72 \pm 0,39	28,34 \pm 0,69	p = 0,004
Тривалість АГ, роки	5,84 \pm 0,60	4,72 \pm 1,24	НД
Шкала SCORE_до	2,72 \pm 0,39	1,66 \pm 0,31	p < 0,05
Шкала SCORE_після	2,45 \pm 0,47	1,05 \pm 0,33	p = 0,017
офСАТ_до, мм рт. ст.	156,45 \pm 1,04	152,55 \pm 1,41	p = 0,03
офДАТ_до, мм рт. ст.	93,34 \pm 0,86	94,11 \pm 1,23	НД
офЧСС_до, уд/хв	69,69 \pm 0,99	70,41 \pm 1,35	НД
офСАТ_після, мм рт. ст.	130,65 \pm 0,96	126,97 \pm 1,08	p < 0,05
офДАТ_після, мм рт. ст.	80,68 \pm 0,71	81,24 \pm 1,94	НД
офЧСС_після, уд/хв	65,86 \pm 0,84	69,44 \pm 1,11	p = 0,013
СРП_до, г/л	2,56 \pm 0,32	2,02 \pm 0,15	НД
СРП_після, г/л	3,58 \pm 0,39	2,05 \pm 0,48	p = 0,017
Креатинін_до, мкмоль/л	85,74 \pm 1,96	75,11 \pm 3,41	p = 0,015
Креатинін_після, мкмоль/л	84,22 \pm 2,18	73,61 \pm 2,45	p = 0,002
ШКФ_до, мл/хв/1,72 м ²	92,39 \pm 1,14	100,66 \pm 2,83	p = 0,018
ШКФ_після, мл/хв/1,72 м ²	90,66 \pm 1,30	94,87 \pm 1,32	p = 0,026
Глюкоза до, ммоль/л	6,07 \pm 0,09	5,61 \pm 0,13	p = 0,004
Інсулін_до, мкОд/мл	15,46 \pm 0,54	12,53 \pm 0,74	p = 0,002
НОМА_до, ум. од.	4,27 \pm 0,18	3,20 \pm 0,24	p = 0,001
Глюкоза_після, ммоль/л	6,03 \pm 0,07	5,51 \pm 0,11	p = 0,0001
Інсулін_після, мкОд/мл	17,27 \pm 1,06	13,48 \pm 1,04	p = 0,012
НОМА_після, ум. од.	4,74 \pm 0,33	3,33 \pm 0,26	p = 0,001

регресійний аналіз, використали критерій χ^2 (хі-квадрат). Вірогідною вважали різницю між двома варіантами при значенні p < 0,05.

Результати

Середній вік хворих, яких залучили в дослідження, – 55,85 \pm 2,09 року. Середня маса тіла становила 87,3 \pm 2,77 кг. Середній ІМТ – 29,41 \pm 0,63 кг/м². Середні показники офісного САТ і ДАТ на початку дослідження дорівнювали 155,88 \pm 1,63 мм рт. ст. і 92,60 \pm 1,43 мм рт. ст. відповідно. Середня офісна ЧСС – 71,40 \pm 1,29 уд/хв. Середні рівні АТ під час амбулаторного моніторингу становили для САТ 139,37 \pm 1,49 мм рт. ст., для ДАТ – 82,47 \pm 1,84 мм рт. ст. Середня добова ЧСС – 71,38 \pm 1,32 уд/хв.

Під час аналізу структури призначеної терапії з'ясували: на початку 95 % пацієнтів отримували монотерапію телмісартаном 40 мг чи 80 мг один раз на добу, згідно з дизайном дослідження (рис. 1). Через 24 тижні тільки 35 % пацієнтів залишилися на монотерапії (тобто вони на тлі монотерапії досягли цільового рівня АТ). Інші 65 % хворих отримували подвійну комбіновану терапію телмісартаном 40–80 мг з амлодипіном 2,5–5,0 мг або потрібну комбіновану терапію з додаванням гідрохлортиазиду (ГХТЗ) 12,5 мг один раз на добу (необхідність у подвійній або потрібній комбінації залежно від ступеня підвищення АТ для досягнення його цільового рівня визначав лікар). Основні результати дослідження ХІПСТЕР опубліковано раніше [9,10].

На тлі монотерапії телмісартаном або подвійної (телмісартан + амлодипін) чи потрібної комбінації (тел-

місартан + амлодипін + ГХТЗ) зниження офісного АТ на етапах 14 днів, 4 тижні, 8 тижнів та 24 тижні становило -14,0/7,7 мм рт. ст., -22,0/10,7 мм рт. ст., -25,5/13,5 мм рт. ст., -26,8/12,3 мм рт. ст. відповідно (p < 0,05 щодо початкових значень для всіх показників). Зниження артеріального тиску під час добового моніторингу на тлі лікування з використанням монотерапії телмісартаном, подвійної (телмісартан + амлодипін) чи потрібної (телмісартан + амлодипін + ГХТЗ) комбінації через 24 тижні становило за весь період -15,7/9,3 мм рт. ст., за денний період – -15,3/9,2 мм рт. ст., за нічний період – -15,4/8,7 мм рт. ст. (p < 0,05 порівняно з початковими значеннями для всіх показників). ЧСС у кабінеті лікаря та середня за добу вірогідно не змінилася.

Досягнення цільового рівня АТ під час офісного вимірювання становило загалом у групі 80 %. У разі монотерапії телмісартаном цільового рівня АТ під час офісного вимірювання досягли 100 % пацієнтів, на комбінованій терапії – тільки 72 %. Під час добового моніторингу досягнення цільового АТ зареєстрували в 90 %, у разі монотерапії телмісартаном – 93 %, комбінованої терапії – 80 % пацієнтів. Такі дані отримали згідно з дизайном дослідження, оскільки пацієнт залишався на монотерапії, якщо досягнуто цільового рівня АТ на її тлі. Подвійну та потрібну комбінації призначали пацієнтам, яким не вдавалося досягти цільового рівня АТ на монотерапії. За даними фахової літератури, тільки 30 % пацієнтів з АГ потребують монотерапії, а 70 % для досягнення цільового рівня АТ потрібна комбінована подвійна або потрібна антигіпертензивна терапія. Це підтверджено в дослідженні, яке виконали.

Виявили, що на початку дослідження 75 % (30 пацієнтів із м'якою та помірною АГ) осіб мали підвищений рівень гомицистеїну крові (ГЦ ≥ 10 мкмоль/л) – так званий Н-тип АГ.

Порівняли початкові й кінцеві клінічні, лабораторні характеристики пацієнтів із нормальним рівнем гомицистеїну та з гіпергомоцистеїнемією. Для отримання вірогідних результатів показники стандартизовані за початковим рівнем НОМА, результати наведені в таблиці 1.

За даними, що наведені, пацієнти з Н-типом АГ (гіпергомоцистеїнемія) та АГ без гіпергомоцистеїнемії не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, але хворі на АГ із гіпергомоцистеїнемією мали вірогідно вищі показники САТ під час офісного вимірювання на початку дослідження, більшу масу тіла, ІМТ. Так, офісний САТ у пацієнтів із ГЦ на початку дослідження становив 156,45 \pm 1,04 мм рт. ст. проти 152,55 \pm 1,41 мм рт. ст. у пацієнтів без ГЦ (p < 0,05). У кінці дослідження через 6 місяців лікування офісний САТ також вірогідно вищий у пацієнтів із ГЦ і становив 130,65 \pm 0,96 проти 126,97 \pm 1,08 мм рт. ст. порівняно з пацієнтами без ГЦ (p < 0,05). ІМТ дорівнював 30,72 \pm 0,39 кг/м² проти 28,34 \pm 0,69 кг/м² відповідно. Отже, пацієнти з ГЦ гірше досягали цільових рівнів АТ на тлі лікування, у них початково були вищі показники АТ.

За оцінюванням серцево-судинного ризику за шкалою SCORE, пацієнти з Н-типу АГ також мали вищі показники і на початку, і наприкінці дослідження, навіть у разі вірогідного зниження АТ і досягнення цільових рівнів

АТ у більшості хворих. Пацієнти з Н-типом АГ порівняно з хворими без гіпергомоцистеїнемії мали вираженіший ступінь інсулінорезистентності (за рівнем індексу НОМА) і на початку, і наприкінці лікування. Зміни цього показника відбувалися внаслідок підвищення рівня інсуліну та вмісту глюкози в сироватці крові. Рівень креатиніну також вищий у пацієнтів із Н-типом АГ на початку дослідження та після 6 місяців лікування. Відповідно, вони мали менший рівень розрахункової ШКФ, хоча її величини в обох групах відповідали нормальним показникам. Не виявили вірогідну різницю за рівнем СРП на початку дослідження між пацієнтами з і без ГГЦ ($2,56 \pm 0,32$ г/л проти $2,02 \pm 0,15$ г/л відповідно). Пацієнти, яких залучили в дослідження, не мали супутньої патології, цукрового діабету, серцевої недостатності, тому, на нашу думку, мали невисокі показники СРП і на початку, і наприкінці лікування, групи вірогідно не розрізнялись.

Порівняли результати добового моніторингу АТ у групах пацієнтів із підвищеним і нормальним рівнем гомотеїну до та через 6 місяців лікування (табл. 2).

За даними добового моніторингу, до початку лікування пацієнти з Н-типом АГ мали вірогідно вищий рівень САТ і за весь час моніторингу, і за денний і нічний періоди порівняно з групою хворих на АГ без гіпергомоцистеїнемії.

Виконали кореляційний аналіз зв'язку вмісту гомотеїну в сироватці з клінічними та біохімічними показниками на початку та наприкінці лікування. Результати наведені в таблиці 3.

За даними, що наведені, вміст гомотеїну в загальній групі хворих на АГ до лікування корелював із чоловічою статтю, ІМТ, офісним САТ, ДАТ, ШППХ, ССАТ, рівнем глюкози, креатиніну, ШКФ крові, розмірами МШП і ЗСЛШ. Рівень гомотеїну до лікування вищий у чоловіків, пацієнтів із більшим ІМТ і вищим рівнем офісного АТ. У пацієнтів із меншою ЧСС до та після лікування визначили вищий рівень гомотеїну. Чим вищий останній показник, тим вища ШППХ по артеріях еластичного та м'язового типів, менша ШКФ до та після лікування. Чим вищий рівень гомотеїну після лікування, тим вищий рівень центрального САТ після лікування.

Під час регресійного аналізу рівень гомотеїну в сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження АТ на тлі терапії. Отже, рівень гомотеїну виявився фактором, що пов'язаний із жорсткістю судин незалежно від зниження АТ на тлі лікування. Результати наведені в таблиці 4.

Обговорення

Під час дослідження виявили: 75 % осіб із-поміж хворих на АГ I та II ступенів мають гіпергомоцистеїнемію, так званий Н-тип АГ. Аналогічні відомості щодо поширеності гіпергомоцистеїнемії в популяції пацієнтів із підвищеним рівнем АТ наведені в дослідженні китайських вчених [8], за даними яких 75 % хворих на АГ також мали гіпергомоцистеїнемію.

У дослідженні Qing Zhang et al. [8] у понад третини пацієнтів із повторними ішемічними інсультами зареєстрували підвищений рівень СРП, майже в усіх хворих із повторними ішемічними інсультами діагностована гіпергомоцистеїнемія. Рівень СРП і наявність гіпертоніч-

Таблиця 2. Порівняння показників ДМАТ у пацієнтів із Н-типом АГ та АГ без ГГЦ

Показники, одиниці вимірювання	Пацієнти з АГ, гомотеїнів ≥ 10 мкмоль/л, (n = 30)	Пацієнти з АГ, гомотеїнів < 10 мкмоль/л, (n = 10)	p між групами
САТ24_до, мм рт. ст.	140,30 \pm 0,90	134,31 \pm 1,55	p = 0,002
ДАТ24_до, мм рт. ст.	83,28 \pm 1,08	80,24 \pm 2,03	НД
ПАТ24_до, мм рт. ст.	57,14 \pm 0,94	54,43 \pm 1,53	НД
ЧСС24_до, уд/хв	69,93 \pm 0,79	74,13 \pm 0,99	p = 0,01
денСАТ_до, мм рт. ст.	144,80 \pm 0,87	139,69 \pm 1,88	p = 0,019
денДАТ_до, мм рт. ст.	87,20 \pm 1,10	84,26 \pm 2,39	НД
денЧСС_до, уд/хв	73,95 \pm 0,84	79,31 \pm 1,15	p = 0,0001
нічСАТ_до, мм рт. ст.	130,15 \pm 1,33	123,62 \pm 1,37	p = 0,001
нічДАТ_до, мм рт. ст.	74,37 \pm 1,26	71,50 \pm 1,61	НД
нічЧСС_до, уд/хв	60,82 \pm 0,85	63,69 \pm 1,49	НД
САТ24_після, мм рт. ст.	125,67 \pm 1,05	121,46 \pm 2,14	НД
ДАТ24_після, мм рт. ст.	73,27 \pm 0,81	74,70 \pm 1,72	НД
ЧСС24_після, уд/хв	69,44 \pm 0,76	73,29 \pm 0,73	p = 0,0001
деньСАТ_після, мм рт. ст.	131,66 \pm 1,24	126,05 \pm 2,25	p = 0,036
деньДАТ_після, мм рт. ст.	77,81 \pm 0,91	78,40 \pm 1,77	НД
деньЧСС_після, уд/хв	73,60 \pm 0,73	78,37 \pm 0,79	p = 0,0001
нічСАТ_після, мм рт. ст.	113,59 \pm 0,89	111,08 \pm 2,21	НД
нічДАТ_після, мм рт. ст.	64,21 \pm 0,75	66,83 \pm 2,06	НД
нічЧСС_після, уд/хв	61,22 \pm 0,84	62,81 \pm 0,72	НД

Таблиця 3. Зв'язок вмісту гомотеїну в сироватці до та після лікування з клінічними та біохімічними показниками

Показники, одиниці вимірювання	Гомотеїнів до лікування		Гомотеїнів після лікування	
	Коефіцієнт кореляції	Вірогідність	Коефіцієнт кореляції	Вірогідність
Стать, (чоловіча/жіноча)	r = 0,247	p < 0,001		
ІМТ, кг/м ² , до	r = 0,285	p < 0,001		
SCORE до	r = 0,265	p < 0,001		
Офісна ЧСС, уд/хв, до	r = -0,281	p < 0,001	r = -0,382	p < 0,001
Офісний САТ, мм рт. ст., після	r = 0,285	p < 0,001		
Офісний ДАТ, мм рт. ст., після	r = 0,281	p < 0,001		
Офісна ЧСС, уд/хв, після	r = -0,240	p < 0,001	r = -0,208	p < 0,001
МШП, мм, до	r = 0,226	p < 0,01		
АО, мм, до	r = 0,308	p < 0,001		
ЗСЛШ, мм, до			r = 0,204	p < 0,01
ШППХ ел, м/с, до			r = 0,297	p < 0,001
ШППХ м, м/с, до			r = -0,306	p < 0,01
цСАТ, мм рт. ст., до			r = 0,266	p < 0,01
ШППХ ел, м/с, після	r = 0,304	p < 0,001	r = 0,640	p < 0,001
ШППХ м, м/с, після	r = 0,305	p < 0,01	r = 0,395	p < 0,001
Креатинін, мкмоль/л, до	r = 0,518	p < 0,001		
ШКФ, мл/хв/1,72 м ² , до	r = -0,640	p < 0,001	r = -0,550	p < 0,001
Креатинін, мкмоль/л, після	r = 0,267	p < 0,001	r = 0,273	p < 0,001
ШКФ, мл/хв/1,72 м ² , після	r = -0,383	p < 0,001	r = -0,600	p < 0,001
Глюкоза, ммоль/л, до			r = -0,287	p < 0,001
Глюкоза, ммоль/л, після			r = -0,199	p < 0,01
24САТ, мм рт. ст., до			r = -0,191	p < 0,01

МШП: міжшлуночкова перетинка за даними ЕХО КГ, **АО:** аорта; **ЗСЛШ:** задня стінка лівого шлуночка; **ШППХ:** швидкість поширення пульсової хвилі; **ШКФ:** швидкість клубочкової фільтрації; **24САТ:** САТ під час добового моніторингу.

ної хвороби типу Н у хворих із повторними ішемічними інсультами істотно вищі, ніж у пацієнтів із первинним ішемічним інсультом. Ці результати свідчать, що СРП і гіпертензія типу Н – незалежні фактори ризику для повторних ішемічних інсультів. Дещо несподівано в

Таблиця 4. Асоціативні зв'язки вмісту гомоцистеїну в сироватці крові з клінічними та біохімічними показниками в пацієнтів із м'якою та помірною АГ

Показники, одиниці вимірювання	Гомоцистеїн	
ШППХ ел, м/с, після	$\beta = 0,307$	$p = 0,001$
ШППХ м, м/с, після	$\beta = -0,733$	$p = 0,001$
Офісний САТ, мм рт. ст., після	$\beta = 0,423$	$p < 0,001$
Офісний ДАТ, мм рт. ст., після	$\beta = -0,675$	$p = 0,001$
НОМА, ум./од., до	$\beta = -0,256$	$p = 0,032$
НОМА, ум./од., після	$\beta = 0,385$	$p \leq 0,001$
ШКФ мл/хв/1,72 м ² , після	$\beta = -0,342$	$p = 0,005$
Креатинін, мкмоль/л, до	$\beta = -0,411$	$p = 0,003$
Креатинін, мкмоль/л, після	$\beta = 0,572$	$p = 0,011$
ІМТ, кг/м ² , після	$\beta = 0,227$	$p = 0,026$
SCORE після	$\beta = -0,815$	$p = 0,001$
SCORE до	$\beta = 1,223$	$p < 0,001$

цьому дослідженні рівень гомоцистеїну не мав суттєвого впливу на розвиток повторних ішемічних інсультів, коли його основною причиною було значуще підвищення АТ. Автори також показали, що гіпертензія типу Н і рівень СРП підвищували ризик виникнення повторних ішемічних інсультів, що, ймовірно, може бути пов'язано з розвитком системного запалення. Зробили висновок про необхідність наступного дослідження для вивчення причинно-наслідкового зв'язку між СРП, Н-типом гіпертензії та розвитком повторних ішемічних інсультів, визначених у цьому дослідженні [8].

Попередні дослідження показали, що АГ і гіпергомоцистеїнемія – два найважливіші фактори ризику розвитку інсульту [11,12] та пов'язані з розвитком повторних ішемічних інсультів [13–15]. У дослідженні RESQUE Study виявили, що АГ мала кореляційний зв'язок із розвитком повторних ішемічних інсультів, але не підтверджено зв'язок між гіпергомоцистеїнемією та розвитком повторних ішемічних інсультів, хоча середній рівень гомоцистеїну в пацієнтів після ішемічного інсульту був вищим за норму (10 мкмоль/л) [16].

В останні роки Н-тип АГ викликає посилений науковий інтерес у світі. Так, Graham et al. встановили, що гіпергомоцистеїнемія та АГ мали синергічну дію у виникненні серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, а частота серцево-судинних подій у пацієнтів із Н-типом АГ майже вп'ятеро більша, ніж у хворих із високим артеріальним тиском без підвищеного рівня гомоцистеїну [17].

Mi et al. встановили синергічний ефект АГ і гіпергомоцистеїнемії при повторному інсульті в людей похилого віку [18]. У цьому дослідженні встановлено, що Н-тип АГ (OR = 2,988, 95 % ДІ: 1,162–7,686) – незалежний фактор ризику для розвитку повторних порушень мозкового кровообігу; це пов'язано передусім із суттєвим впливом АГ (OR = 3,263, 95 % ДІ: 1,067–9,980) на виникнення повторного ішемічного порушення мозкового кровообігу.

У дослідженні [19] оцінювали зв'язок між рівнем ГЦ, стадіями АГ і ШППХ у сільській популяції. Основні результати дослідження показали: концентрація ГЦ незалежна та вірогідно пов'язана з ШППХ в осіб із високим нормальним АТ та АГ 1 ступеня.

Towfighi A. et al. [20] визначали, чи впливає підвищений рівень гомоцистеїну на розвиток інсульту після поправки на широкий спектр відповідних коваріатів і чи підсилюють певні судинні фактори ризику вплив високого гомоцистеїну на розвиток інсульту.

Незалежний та інтерактивний вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на ймовірність розвитку інсульту оцінювали в National Health and Nutrition Examination Survey, що здійснено в 1999–2004 рр. у США ($n = 12683$). Автори виявили, що після коригування для 17 коваріативних захворювань у пацієнтів, у котрих підвищений рівень гомоцистеїну, частіше реєстрували інсульт порівняно з хворими, які не мали підвищеного рівня гомоцистеїну (OR 1,52, 95 % CI 1,01–2,29; $p = 0,045$). Хворі з поєднанням підвищеного рівня гомоцистеїну та АГ мали більшу ймовірність розвитку інсульту порівняно з особами без будь-якого захворювання (OR 12,02, 95 % CI 6,36–22,73 для чоловіків, OR 17,34, 95 % CI 10,49–28,64 для жінок). Асоціація гіпергомоцистеїнемії з розвитком інсульту найсильніша в молодих людей, лінійно знижувалась зі збільшенням віку. Автори роблять висновок, що підвищений рівень гомоцистеїну самостійно збільшує шанси розвитку інсульту. Молодші особи та хворі на АГ можуть отримати особливу користь від зниження рівня гомоцистеїну.

Jia Zhang et al. [21] досліджували зв'язок між АГ Н-типу та поширеністю безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. У дослідження залучили 2330 пацієнтів. На початку в 608 пацієнтів діагностували АГ типу Н. Протягом 2 років спостереження у 250 (10,73 %) хворих встановили безсимптомний стеноз екстракраніальних судин. Автори виявили, що гіпертензія Н-типу – незалежний фактор ризику безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій, а ізолювана АГ, ізолювана гіпергомоцистеїнемія та АГ Н-типу були пов'язані з частотою безсимптомних стенозів екстракраніальних судин, особливо АГ Н-типу.

Geng Qian et al. [22] вивчали зв'язок між рівнем загального гомоцистеїну в плазмі, артеріального тиску та швидкістю поширення пульсової хвилі в населення китайської сільської громади. У дослідження залучили 2148 осіб, нормотоніків і з легкою АГ. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що ШППХ вірогідно та незалежно корелювала з гіпергомоцистеїнемією ($\beta = 5,32$, $p < 0,001$) у всій популяції, що дослідили. ШППХ показала істотне збільшення з підвищенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові пацієнтів із високим нормальним АТ та АГ 1 ступеня ($p < 0,05$). Гіпергомоцистеїнемія незалежно корелювала з ШППХ в осіб із високим нормальним АТ та АГ 1 ступеня. Автори підсумували, що високий нормальний АТ та АГ 1 ступеня може погіршити вплив гіпергомоцистеїнемії на артеріальну жорсткість у населення китайської сільської громади.

Lulu Chen et al. [23] вивчали взаємозв'язок гомоцистеїнемії з ШППХ і визначали можливі способи модифікації ефекту в дорослих. Дослідження здійснювали з липня до вересня 2016 р. у провінції Цзянсу, КНР. Загалом до остаточного аналізу залучили 16 644 особи. Підвищену артеріальну жорсткість визначали як ШППХел ≥ 10 м/с. Це дослідження показало, що концентрація гомоцистеїну в сироватці крові позитивно асоціювалася з ШППХ і підвищеною жорсткістю артерій. Результати дослідження дають змогу припустити, що серцево-судинні ефекти гомоцистеїну можуть частково опосередковуватися через жорсткість артерій.

Артеріальна жорсткість і гомоцистеїн – потужні предиктори серцево-судинних захворювань, особливо в людей старшого віку. Song Zhang et al. [24] вивчали

зв'язок гомоцистеїну з артеріальною жорсткістю в осіб похилого віку, які живуть у китайській громаді. Автори порівнювали рівень гомоцистеїну в сироватці крові з показниками жорсткості артерій (ШППХел і ШППХм) у 780 учасників (46,3 % чоловіків, середній вік – 71,9 (65–96 років) року) від двох громад Пекіна. Автори виявили, що в обстежених рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався зі змінами жорсткості аорти.

Підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові та високочутливий рівень С-реактивного білка – незалежні фактори ризику серцево-судинних захворювань. Кеке Wang et al. [25] вивчали зв'язок гомоцистеїну та СРП з артеріальною жорсткістю в китайських дорослих середнього віку протягом 12 років. У дослідження залучили включили 220 осіб, термін спостереження – 2005–2017 рр. Середній вік обстежених – 41,83 ± 3,10 року. Рівні ШППХел показали лінійну тенденцію до зростання зі збільшенням СРП ($p < 0,01$). Зробили висновок, що комбінація підвищеного рівня гомоцистеїну та СРП у сироватці крові може зумовлювати збільшення ризику артеріальної жорсткості.

У нашому дослідженні вперше в Україні досліджено рівень гомоцистеїну в пацієнтів із I та II ступенем АГ та його динаміку на тлі монотерапії, лікування подвійними та потрійними комбінаціями АГ-препаратів. Підвищений рівень гомоцистеїну виявили в 75 % пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Уперше встановили асоціативні зв'язки вмісту гомоцистеїну з чоловічою статтю, ІМТ, ШКФ і на початку, і через 6 місяців лікування, рівнем глюкози в сироватці крові, показниками офісного та центрального АТ. Пацієнти з гіпергомоцистеїнемією мали вірогідно вищий рівень НОМА, показник інсулінорезистентності. Можливо, такий зв'язок зумовлений тим, що пацієнти з Н-типом АГ мали вищий ІМТ. Уперше в Україні виявили щільний зв'язок гомоцистеїну з жорсткістю судинної стінки на тлі лікування в динаміці, й асоціація незалежна від зниження АТ на тлі терапії. Такий зв'язок може пояснити патогенетичний механізм, чому гомоцистеїн у фаховій літературі вважають незалежним фактором ризику розвитку повторних ішемічних інсультів у пацієнтів із АГ – його вплив асоційований зі збільшенням жорсткості артерій.

Під час дослідження не виявили вірогідні асоціації гіпергомоцистеїнемії та рівня СРП, а також зв'язок вмісту гомоцистеїну з курінням чи тривалістю АГ. Можливо, це пов'язано з тим, що в дослідженнях, де був такий зв'язок, пацієнти були тяжчими, з інсультом в анамнезі та іншим рівнем серцево-судинного ризику.

Обмеження дослідження. Не вивчали асоціацію Н-типу АГ і синдрому нічного апное сну, що може бути раціональним надалі, оскільки під час дослідження гіпергомоцистеїнемію виявляли в пацієнтів із більшим ІМТ, а отже в них можлива наявність порушень дихання під час сну. Пілотне дослідження, яке здійснили, – одноцентрове, тому включало невелику кількість пацієнтів.

Висновки

1. Гіпергомоцистеїнемію виявили в 75 % пацієнтів із I та II ступенем артеріальної гіпертензії.

2. Пацієнти з Н-типом артеріальної гіпертензії мали вірогідно вищі показники офісного систолічного артері-

ального тиску, маси тіла, індексу інсулінорезистентності НОМА, вищий рівень серцево-судинного ризику за шкалою SCORE, нижчий рівень швидкості клубочкової фільтрації.

3. За даними добового моніторингу, до початку лікування пацієнти з Н-типом АГ порівняно з групою пацієнтів з АГ без гіпергомоцистеїнемії мали вірогідно вищий рівень САТ за 24 години, денний і нічний періоди.

4. Підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці асоційований із чоловічою статтю, індексом маси тіла, швидкістю клубочкової фільтрації, рівнем глюкози крові, офісним і центральним артеріальним тиском.

5. Рівень гомоцистеїну в сироватці асоційований із жорсткістю судин незалежно від рівня зниження артеріального тиску після лікування ($\beta = 0,307$, $p = 0,001$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні рівня гомоцистеїну на більшій кількості хворих і на різних категоріях пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією для поліпшення підходів до лікування у тривалих спостереженнях.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2020

Відомості про авторів:

Рековець О. Л., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3925-2948](https://orcid.org/0000-0002-3925-2948)

Сіренко Ю. М., д-р мед. наук, професор, керівник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4091-4910](https://orcid.org/0000-0002-4091-4910)

Торбас О. О., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8672-7494](https://orcid.org/0000-0001-8672-7494)

Кущнір С. М., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1645-1685](https://orcid.org/0000-0003-1645-1685)

Сіренко О. Ю., лікар-кардіолог вищої категорії, Військово-медичний госпіталь, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3211-3662](https://orcid.org/0000-0002-3211-3662)

Information about authors:

Rekovets O. L., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Symptomatic Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Sirenko Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Symptomatic Hypertension, "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Torbass O. O., MD, PhD, Researcher of the Department of Symptomatic Hypertension, "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Kushnir S. M., MD, PhD, Researcher of the Department of Symptomatic Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Sirenko O. Yu., MD, Cardiologist of the highest category, Military Medical Hospital, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Рековец О. Л., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела симптоматических гипертензий, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Сиренко Ю. Н., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела симптоматических гипертензий, ГУ ННЦ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Торбас Е. А., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела симптоматических гипертензий, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Кушнир С. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела симптоматических гипертензий, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Сиренко А. Ю., врач-кардиолог высшей категории, Военно-медицинский госпиталь, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score) / T. Yingchoncharoen et al. *Heart Asia*. 2012. Vol. 4. Issue 1. P. 77-82. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2011-010079>
- [2] 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. Issue 28. P. 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi151>
- [3] Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? / S. S. Franklin et al. *Circulation*. 2001. Vol. 103. Issue 9. P. 1245-1249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>
- [4] Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002. Vol. 325. Issue 7374. P. 1202. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- [5] Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers / A. de Bree et al. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 113. Issue 3. P. 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>
- [6] Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls / G. Vyssoulis et al. *Journal of Human Hypertension*. 2010. Vol. 24. Issue 3. P. 183-189. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>
- [7] Plasma Homocysteine Is Associated with Aortic Arterial Stiffness but not Wave Reflection in Chinese Hypertensive Subjects / W. Xiao et al. *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9. Issue 1. P. e85938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085938>
- [8] H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke / Q. Zhang et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. Vol. 13. Issue 5. P. 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>
- [9] Відкрите клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан (ХІПотел) або комбінації із S-амлодіпіном (Семлопін) чи гідрохлортiazидом у ТЕРАпії пацієнтів із м'якою та помірно артеріальною гіпертензією (результати дослідження ХІПСТЕР-АГ) / Ю. М. Сиренко та ін. *Артеріальна гіпертензія*. 2017. № 1. С. 11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>
- [10] Метаболічні ефекти генеричного препарату телмісартан (ХІПотел) або його комбінації з S-амлодіпіном (Семлопін) чи гідрохлортiazидом у ТЕРАпії пацієнтів із м'якою та помірно артеріальною гіпертензією (результати дослідження ХІПСТЕР-АГ) / Сиренко Ю. М. та ін. *Артеріальна гіпертензія*. 2017 № 2. С. 69-83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296>
- [11] Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension / U. Sen, P. K. Mishra, N. Tyagi, S. C. Tyagi. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2010. Vol. 57. Issue 2-3. P. 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>
- [12] High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population / W. Zhang et al. *Clinical Science*. 2009. Vol. 118. Issue 3. P. 187-194. <https://doi.org/10.1042/CS20090142>
- [13] Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors / G. Xu et al. *Cerebrovascular Diseases*. 2007. Vol. 23. Issue 2-3. P. 117-120. <https://doi.org/10.1159/000097047>

- [14] Aiyagari V., Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009. Vol. 7. Issue 6. P. 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>
- [15] Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability / G. Saposnik et al. *Stroke*. 2009. Vol. 40. Issue 4. P. 1365-1372. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>
- [16] Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study / T. Leoo, A. Lindgren, J. Petersson, M. von Arbin. *Cerebrovascular Diseases*. 2008. Vol. 25. Issue 3. P. 254-260. <https://doi.org/10.1159/000113864>
- [17] Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. The European Concerted Action Project / I. M. Graham et al. 1997. *JAMA*. Vol. 277. Issue 22. P. 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>
- [18] Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China / F. Zhou, D. Hou, Y. Wang, D. Yu. *Medicine*. 2020. Vol. 99. Issue 35. P. e21953. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021953>
- [19] Qin X., Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *Journal of Diabetes*. 2016. Vol. 8. Issue 1. P. 38-40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>
- [20] Towfighi A., Markovic D., Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010. Vol. 298. Issue 1-2. P. 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.013>
- [21] Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis / J. Zhang et al. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 1328. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>
- [22] Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population / G. Qian et al. *Blood Pressure*. 2015. Vol. 24. Issue 6. P. 340-346. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>
- [23] Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study / L. Chen et al. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018. Vol. 20. Issue 4. P. 686-693. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>
- [24] Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study / S. Zhang et al. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2014. Vol. 11. Issue 1. P. 32-38. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>
- [25] Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study / K. Wang et al. *Cardiology*. 2019. Vol. 144. Issue 1-2. P. 27-35. <https://doi.org/10.1159/000501742>

References

- [1] Yingchoncharoen, T., Limpjankit, T., Jongjirasiri, S., Laothamatas, J., Yamwong, S., & Sritara, P. (2012). Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score). *Heart Asia*, 4(1), 77-82. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2011-010079>
- [2] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., ... Wood, D. A. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34(28), 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi151>
- [3] Franklin, S. S., Larson, M. G., Khan, S. A., Wong, N. D., Leip, E. P., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation*, 103(9), 1245-1249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>
- [4] Wald, D. S., Law, M., & Morris, J. K. (2002). Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 325(7374), Article 1202. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- [5] de Bree, A., Mennen, L. I., Zureik, M., Ducros, V., Guillard, J. C., Nicolas, J. P., Emery-Fillon, N., Blacher, J., Hercberg, S., & Galan, P. (2006). Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *International Journal of Cardiology*, 113(3), 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>
- [6] Vyssoulis, G., Karpanou, E., Kyvelou, S. M., Adamopoulos, D., Gialerinos, T., Gymnopolou, E., Cokkinos, D., & Stefanadis, C. (2010). Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *Journal of Human Hypertension*, 24(3), 183-189. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>
- [7] Xiao, W., Bai, Y., Ye, P., Luo, L., Liu, D., Wu, H., & Bai, J. (2014). Plasma Homocysteine Is Associated with Aortic Arterial Stiffness but not Wave

- Reflection in Chinese Hypertensive Subjects. *PLOS ONE*, 9(1), Article e85938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085938>
- [8] Zhang, Q., Qiu, D. X., Fu, R. L., Xu, T. F., Jing, M. J., Zhang, H. S., Geng, H. H., Zheng, L. C., & Wang, P. X. (2016). H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5), Article 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>
- [9] Sirenko, Yu. M., Rekovets, O. L., Svischenko, E. P., Ena, L. M., Torbas, E. A., Kushnir, S. M., Gulkevych, O. V., & Mudruk, I. V. (2017). Vidkryte kliniczne doslidzhennia antyhipertenzivnoi efektyvnosti henerychnoho preparatu telmisartan (KhIPotel) abo kombinatsii iz S-amlodipinom (Semlopin) chy hidrokhlortiazidom u TERapii patsientiv iz miakoiu ta pomirnoi arterialnoi hipertenzieiu (rezultaty doslidzhennia KhIPSTER-AH) [Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (hYPotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) (results of the HIPSTER-AH study)]. *Arterialna hipertenzia*, (1), 11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247> [in Ukrainian].
- [10] Sirenko, Yu. M., Rekovets, O. L., Svischenko, E. P., Ena, L. M., Torbas, E. A., Kushnir, S. M., Gulkevych, O. V., & Mudruk, I. V. (2017). Metabolichni efekty henerychnoho preparatu telmisartan (KhIPotel) abo yoho kombinatsii z S-amlodipinom (Semlopin) chy hidrokhlortiazidom u TERapii patsientiv iz miakoiu ta pomirnoi arterialnoi hipertenzieiu (rezultaty doslidzhennia KhIPSTER-AH) [Metabolic effects of the generic drug telmisartan (HYPotel) or its combination with S-amlodipine (Samlopin) or hydrochlorothiazide in the ThERapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (results of the HYPSTER-AH study)]. *Arterialna hipertenzia*, (2), 69-83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296> [in Ukrainian].
- [11] Sen, U., Mishra, P. K., Tyagi, N., & Tyagi, S. C. (2010). Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 57(2-3), 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>
- [12] Zhang, W., Sun, K., Chen, J., Liao, Y., Qin, Q., Ma, A., Wang, D., Zhu, Z., Wang, Y., & Hui, R. (2009). High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clinical Science*, 118(3), 187-194. <https://doi.org/10.1042/CS20090142>
- [13] Xu, G., Liu, X., Wu, W., Zhang, R., & Yin, Q. (2007). Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovascular Diseases*, 23(2-3), 117-120. <https://doi.org/10.1159/000097047>
- [14] Aiyagari, V., & Badruddin, A. (2009). Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 7(6), 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>
- [15] Saposnik, G., Ray, J. G., Sheridan, P., McQueen, M., Lonn, E., & Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. (2009). Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke*, 40(4), 1365-1372. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>
- [16] Leoo, T., Lindgren, A., Petersson, J., & von Arbin, M. (2008). Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovascular Diseases*, 25(3), 254-260. <https://doi.org/10.1159/000113864>
- [17] Graham, I. M., Daly, L. E., Refsum, H. M., Robinson, K., Brattström, L. E., Ueland, P. M., Palma-Reis, R. J., Boers, G. H., Sheahan, R. G., Israelsson, B., Uiterwaal, C. S., Meleady, R., McMaster, D., Verhoef, P., Witteman, J., Rubba, P., Bellet, H., Wautrecht, J. C., de Valk, H. W., Sales Luís, A. C., ... Andria, G. (1997). Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 277(22), 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>
- [18] Zhou, F., Hou, D., Wang, Y., & Yu, D. (2020). Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine*, 99(35), Article e21953. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021953>
- [19] Qin, X., & Huo, Y. (2016). H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *Journal of Diabetes*, 8(1), 38-40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>
- [20] Towfighi, A., Markovic, D., & Ovbiagele, B. (2010). Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study. *Journal of the Neurological Sciences*, 298(1-2), 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.013>
- [21] Zhang, J., Liu, Y., Wang, A., Wang, D., Jiang, R., Jia, J., Chen, S., & Zhao, X. (2018). Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1328. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>
- [22] Qian, G., Zeng, L. H., Liu, Y. Q., Cao, F., Chen, Y. D., Zheng, M. L., Yang, X. C., Xu, X. P., & Huo, Y. (2015). Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population. *Blood Pressure*, 24(6), 340-346. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>
- [23] Chen, L., Wang, B., Wang, J., Ban, Q., Wu, H., Song, Y., Zhang, J., Cao, J., Zhou, Z., Liu, L., Cao, T., Gao, L., Guo, H., Zhang, T., Tang, G., Huang, X., Zhang, Y., Li, J., Huo, Y., Cheng, X., ... Qin, X. (2018). Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *Journal of Clinical Hypertension*, 20(4), 686-693. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>
- [24] Zhang, S., Bai, Y. Y., Luo, L. M., Xiao, W. K., Wu, H. M., & Ye, P. (2014). Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *Journal of Geriatric Cardiology*, 11(1), 32-38. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>
- [25] Wang, K., Wang, Y., Chu, C., Hu, J., Zheng, W., Yan, Y., Ma, Q., Gao, K., Yuan, Y., & Mu, J. (2019). Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study. *Cardiology*, 144(1-2), 27-35. <https://doi.org/10.1159/000501742>