УДК 616.12 – 008.331.1 – 036 – 07 – 037

**БЕЗСИМПТОМНЕ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ МІШЕНЕЙ ЯК ДОДАТКОВИЙ ДЕТЕРМІНАНТ ЗАГАЛЬНОГО СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Ащеулова Т.В., Амбросова Т.М.

*Харківський національний медичний університет*

*У статті представлено аналітичний огляд прогностичної значимості діагностики безсимптомного ураження органів мішеней при артеріальні гіпертензії в контексті більш детального визначення серцево-судинного ризику. Представлено основні інструментальні та функціональні проби для діагностики субклінічних стадій ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії та визначена їх прогностична значимість для основних кардіоваскулярних подій.*

*Ключові слова: артеріальна гіпертензія, безсимптомне ураження органів-мішеней, прогноз, діагностичні підходи, загальний серцево-судинний ризик*

Артеріальна гіпертензія (АГ), незважаючи на певний успіх у вивченні патогенезу, клініки та лікування, залишається одним із розповсюджених та прогностично несприятливим серцево-судинним захворюванням в Україні та світі. В основу діагностичних підходів та обрання тактики терапевтичних стратегій при АГ покладена концепція визначення загального серцево-судинного ризику (ЗССР). Концепція АГ і ЗССР ризику основана на тому факті, що лише у невеликої частини осіб з гіпертонією в наявності лише підвищений АТ, у більшості виявляються й інші серцево-судинні фактори ризику. Тому синтропія підвищеного АТ та інших серцево-судинних факторів ризику може бути несприятливим взаємообтяжувальним тандемом, що в цілому формує більший серцево-судинний ризик, ніж сума його компонентів окремо. Також, у осіб з високим ризиком тактика антигіпертензивної терапії, а саме, початок, інтенсивність та застосування комбінації лікарських засобів, можуть відрізнятися від такої ж у пацієнтів із групи низького ризику (Volpe M., 2012).

Клінічна практика свідчить про те, що у пацієнтів із групи високим ризиком досягти контролю АТ важче, і вони частіше потребують призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії в поєднанні з іншими лікарськими засобами, наприклад, разом з активною гіполіпідемічною, дезагрегантною терапією, тощо. За допомогою стратифікаційного підходу і оцінки загального серцево-судинного ризику у хворих з АГ для отримання максимальної економічної ефективності лікування АГ треба враховувати не тільки рівні АТ, але і загальний серцево-судинний ризик.

Традиційні основні фактори ризику сумуються та формують градації ЗССР при АГ (низький, помірний, високий, дуже високий). До традиційних факторів ризику при АГ відносять наступні: чоловіча стать, вік (≥55 років у чоловіків, ≥65 років у жінок), паління, загальний холестерин >4.9 ммоль/л (190 мг/дл) і/або холестерин ліпопротеїнів низької щільності >3.0 ммоль/л (115 мг/дл) та/або холестерин ліпопротеїнів високої щільності: <1.0 ммоль/л (40 мг/дл), у чоловіків, <1.2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок та/або тригліцериди >1.7 ммоль/л (150 мг/дл), глюкоза плазми натще 5.6–6.9 ммоль/л (102–125 мг/дл), порушення толерантності до глюкози, ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м2), абдомінальне ожиріння (обвід талії: ≥102 см у чоловіків, ≥88 см у жінок) (для осіб європейської раси), сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань (<55 років у чоловіків, <65 років у жінок) **(**ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018).

Проте, якщо традиційні фактори ЗССР при АГ упевнено увійшли у практичну складову лікарської практики, безсимптомне (субклінічне) ураження органів мішеней залишається недостатнього діагностованим. Визначення безсимптомного ураження органів-мішеней є важливим підтвердженням додаткового ризику, який зростає з кожним субклінічним порушенням (Perrone-Filardi P. et al. (2017). Пов’язані з АГ безсимптомні зміни в кількох органах вказують на прогресування серцево-судинного континууму, а це значно підвищує ризик вище того рівня, який був прорахований лише за традиційними факторами ризику, без урахування безсимптомного ураження органів-мішеней.

З діагностичної точки зору, під час початкового обстеження хворого АГ необхідно: (І) підтвердити діагноз первинної або вторинної АГ, (II) оцінити серцево-судинний ризик, ураження органів-мішеней (ІІІ) та на основі стратифікації ризику обрати лікувальну стратегію АГ. Для цього необхідно: виміряти АТ, зібрати медичний анамнез, провести фізикальне обстеження, лабораторне та інструментальне обстеження, виявити безсимптомне ураження органів-мішеней.

Тому головною метою даного огляду Європейських рекомендацій по артеріальній гіпертензії (2018) є детальна характеристика діагностики та значущості визначення субклінічних уражень при АГ та їх впливу на підвищення градацій ЗССР, що може впливати на зміну діагностичних та терапевтичних підходів у конкретного пацієнта.

Визначним аргументом за доцільність виявлення ураження органів-мішеней у повсякденній клінічній практиці є той факт, що кожен із чотирьох маркерів органного ураження (мікроальбумінурія, підвищення швидкості пульсової хвилі (ШПХ), гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) і бляшки в сонних артеріях) є незалежними предикторами серцево-судинної смертності **(**ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018) (таблиця 1).

**Таблиця 1. Безсимптомне ураження органів-мішеней**

|  |
| --- |
| Пульсовий тиск (у осіб похилого і старечого віку) ≥60 мм рт.ст. |
| Електрокардіографічні ознаки ГЛШ (індекс Соколова-Лайона >3.5 мВ, RaVL >1.1 мВ; індекс Корнелла >244 мв х мсек) або |
| Електрокардіографічні ознаки ГЛШ [індекс МЛШ: >115 г/м2 у чоловіків, 5 г/м2 у жінок (ППТ)]a |
| Потовщення стінки сонних артерій (комплекс інтима-медіа >0.9 мм) або бляшка |
| Швидкість каротидно-феморальної пульсової хвилі >10 м/сек |
| Плечо-гомілковий індекс <0.9 |
| Хронічна хвороба нирок (ХХБ) с рСКФ 30–60 мл/хв/1.73 м2 (ППТ) |
| Мікроальбумінурія (30–300 мг/добу) або співвідношення альбуміну до креатиніну (30-300 мг/г; 3.4–34 мг/ммоль) (переважно у вранішній порції сечі) |

У зв'язку з важливістю безсимптомного ураження органів мішеней, як проміжного етапу серцево-судинного континууму й детермінанти загального серцево-судинного ризику, необхідно ретельно виявляти ознаки ураження органів, використовуючи, відповідні методики дослідження структурно-функціональних змін основних органів-мішеней - серця, кровоносних судин, нирок, головного мозку, очного дна.

**Для діагностики безсимптомного ураження серця при АГ використовують електрокардіографію та ехокардіографію з тканинною доплерометрією.**

***Електрокардіографія (ЕКГ) в*** 12 підведеннях повинна бути частиною рутинного обстеження всіх хворих АГ. Реєстрація ЕКГ має значення, як мінімум, у пацієнтів старше 55 років. За допомогою ЕКГ можна виявити пацієнтів з ознаками: гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) (є незалежним предиктором серцево-судинних подій), перевантаження лівого шлуночка, безсимтомних ішемічних епізодів, порушень провідності, дилатації лівого передсердя й аритміями (в тому числі, фібриляцію передсердь). Добове моніторування ЕКГ по Холтеру показане при підозрі на аритмію й можливі епізоди ішемії міокарда. Окрема увага приділяється ранній діагностиці фібриляції передсердь, що пов’язано з тим, що це розповсюджена причина серцево-судинних ускладнень, особливо інсульту, у хворих АГ, тому раннє виявлення фібриляції передсердь могло б сприяти профілактиці інсультів за рахунок призначення антикоагулянтній терапії з метою попередження серцево-судинних ускладнень.

***Ехокардіографія (ехоКГ)*** з технічної точки зору не позбавлена певних труднощів, але дана інструментальна методика більш чутлива, ніж ЕКГ, у діагностиці ГЛШ і допомагає уточнити серцево-судинний і нирковий ризик. ЕхоКГ дозволяє точніше стратифікувати загальний ризик і обрати схему лікування. Адекватне дослідження лівого шлуночка у хворих АГ містить вимір товщини задньої стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка. Визначення індексу маси лівого шлуночка (МЛШ) з поправкою на розміри тіла дозволяє виявити ГЛШ, а розрахунки відносної товщини стінки або співвідношення товщини стінки до радіуса характеризує геометрію шлуночка (концентрична або ексцентрична гіпертрофія).

АГ супроводжується порушенням процесів розслаблення й наповнення лівого шлуночка (діастолічна дисфункція). Викликана АГ діастолічна дисфункція, асоційована з концентричною гіпертрофією й сама по собі може індукувати появу симптомів і ознак серцевої недостатності, навіть при все ще нормальній фракції викиду (ФВ) (серцева недостатність із збереженою фракцією викиду). Наявність діастолічної дисфункції можливо встановити лише за допомогою доплерографії при оцінці характеристик трансмітрального кровотоку, які допомагають кількісно оцінити порушення наповнення й передбачити наступний розвиток серцевої недостатності й загальну смертність. ЕхоКГ слід поєднувати з пульсовою тканинною допплерографією мітрального кровотоку. Для гіпертонічного ураження серця типове зниження ранньої швидкості діастолічного наповнення (е'), визначене методом тканинної допплерографії. Найчастіше септальна е' знижена більшою мірою порівняно з латеральною е'. Діагностика й визначення виразності діастолічної дисфункції засновані на показнику е' (середнє з показників у септальній і латеральній частині мітрального отвору) і додаткових вимірах, включаючи відношення трансмітрального E до e’(співвідношення E/e’) і розмір лівого передсердя. Показники швидкості е' і відношення E/e’ більшою мірою залежать від віку й трохи меншою – від статі. За відношенням E/e’ можна виявити збільшення тиску заповнення лівого шлуночка. Прогностичне значення швидкості е' <8 у хворих АГ загальновизнане, а значення відношення E/e’ вище >13 асоційоване у хворих АГ з підвищенням серцевого ризику, незалежно від маси лівого шлуночка (МЛШ) і відносної товщини стінки ЛШ. Виявлення дилатації лівого передсердя надає додаткову інформацію і є необхідною передумовою для діагностики діастолічної дисфункції. Розмір лівого передсердя найкраще оцінювати по його індексованому об’єму, або іОЛП, значення якого >34 мл/м2 є незалежним предиктором смерті, серцевої недостатності, фібриляції передсердь й ішемічного інсульту.

Діапазони нормальних значень і критерії діагностики гіпертонічної ураження серця за ехокардіографічними показниками представлено в таблиці 2.

***Таблиця 2.*** Параметри, що використовуються для оцінки ремоделювання лівого шлуночка й діастолічної функції у хворих АГ. (За Lang et al. і Nagueh et al.)

|  |  |
| --- | --- |
| **Показник** | **Відхилення від норми** |
| Індекс маси лівого шлуночка (г/м2) |  >95 (жінки)> 115 (чоловіка |
| Відносна товщина стінки  |  >0.42 |
| Діастолічна функція: |  |
| Септальна швидкість e’ (см/сек) | <8 |
| Латеральна швидкість е' (см/сек) | <10 |
| Об'ємний індекс лівого передсердя (мл/м2) | ≥34 |
| Тиск наповнення лівого шлуночка: |  |
| Середнє відношення Е/e’ | ≥13 |

**Для діагностики безсимптомного ураження кровоносних судини використовують ультразвукове доплерометричне дослідження з визначення структурно-фунціональних параметрів сонних артерій, швидкості пульсової хвилі, плечо-гомілкового індексу.**

***Ультразвукове дослідження сонних артерій*** з виміром товщини комплексу інтиму-медіа (КІМ) і оцінкою наявності бляшок дозволяє прогнозувати інсульт і інфаркт міокарду, незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику. КІМ вимірюють на рівні біфуркації сонної артерії (що відображає головним чином атеросклероз), і на рівні загальної сонної артерії (що відображає в основному судинну гіпертрофію). КІМ сонної артерії >0.9 мм розглядається як критерій безсимтомного ураження сонних артерій і відображає процеси патологічного ремоделювання судин при АГ. Про наявність бляшки говорить КІМ >1.5 мм або локальне збільшення товщини на 0.5 мм або на 50%, у порівнянні зі значенням КІМ у прилеглих ділянках сонної артерії. Атеросклеротична бляшка є валідним незалежним предиктором серцево-судинних подій.

***Феномен жорсткості великих артерій і відбиття пульсової хвилі*** є найважливішими патофізіологічними детермінантами ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії (ІСАГ) і верифікується зростання пульсового тиску при старінні. Швидкість каротидно-феморальної пульсової хвилі (ШПХ) – це «золотий стандарт» виміру аортальної жорсткості. Граничне значення ШПХ до 10 м/сек розглядається як показник жорсткості великих артерій. Аортальна жорсткість має незалежну прогностичну значимість у відношенні фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у хворих АГ. У ряді досліджень було кількісно оцінено значення ШПХ, на додаток до традиційних факторів ризику, включаючи SCORE і Фремінгемський бал ризику. За результатами виміру жорсткості артерій значна частина хворих із групи середнього ризику може бути рекласифікована в групи більш високого або більш низького серцево-судинного ризику.

***Плечо-гомілковий індекс (ПГІ)*** може допомогою доплерометра з безперервною хвилею й сфігмоманометра для виміру АТ. Низький ПГІ (<0.9) указує на ураження периферичних артерій і на виражений атеросклероз у цілому і є предиктором серцево-судинних подій та асоційований приблизно із дворазовим збільшенням серцево-судинної смертності й частоти основних коронарних подій, у порівнянні із загальними показниками в кожній категорії ризику. Крім того, у проспективних дослідженнях встановлено, що навіть безсимптомне ураження периферичних артерій (БУПА), діагностоване за низьким ПГІ у чоловіків супроводжується збільшенням на 20% серцево-судинної захворюваності й смертності в найближчі 10 років.

**Діагностика безсимптомного ураження нирок при АГ** ґрунтується на виявленні зниженої функції нирок і/або підвищеної екскреції альбуміну із сечею. Хронічну хворобу нирок (ХХН) класифікують залежно від рШКФ (швидкості клубочкової фільтрації), яку розраховують по скороченій формулі MDRD, по формулі Кокрофта-Голта або за формулою CKD-EPI, для чого потрібно знати вік, стать, расу й рівень креатиніну сироватки. При рШКФ менш 60 мл/хв/1.73 м2 виділяють три стадії ХЗН: 3 стадію (ШКФ 30–60 мл/хв/1.73 м2) і 4 і 5 стадії (ШКФ менш 30 і 15 мл/хв/1.73 м2, відповідно). Ці формули допомагають виявити легкий ступінь порушення функції нирок, коли показники креатиніну ще залишаються в межах норми.

Підвищення концентрації креатиніну в сироватці або зниження рШКФ свідчать про погіршення функції нирок, підвищення сечової екскреції альбуміну/ або білка вказує на ураження фільтраційного бар'єра клубочків. Доведено, що мікроальбумінурія служить предиктором розвитку діабетичної нефропатії, у той час як наявність протеінурії вказує на вже сформоване ураження паренхіми нирок. Було показано, що у хворих АГ з діабетом і без нього мікроальбумінурія, що навіть не перевищує звичайні граничні значення є предиктором серцево-судинних подій (Clase C.M. et al.,2017). Як у загальній популяції, так і у хворих діабетом одночасне збільшення екскреції білка із сечею й зниження рШКФ указує на більший ризик серцево-судинних і ниркових подій, ніж кожна аномалія окремо; таким чином, ці фактори ризику є незалежними й кумулятивними. Граничне значення мікроальбумінурії обрано на рівні 30- 300 мг/г. Виявлення порушеної функції нирок у хворого АГ, що виражається у вигляді вищенаведених порушень, являє собою дуже потужний і частий предиктор майбутньої серцево-судинної захворюваності й смертності, тому розраховувати ШКФ і визначати мікроальбумінурію рекомендується у всіх хворих АГ.

**Діагностика безсимптомної ретинопатії при АГ у відношенні ЗССР має різний прогностичний потенціал, в основу якого покладено ступені (тяжкості) ураження очного дна**

Так, ретинопатія III ступеню (крововиливи в сітківку, мікроаневризми, тверді ексудати, м'які, або «ватяні», ексудати) і IV ступеню (симптоми III ступеню й набряк соска зорового нерву й/або макулярний набряк) указує на важку гіпертонічну ретинопатію, яка є сильним предиктором смертності. Зміни I ступеню (фокальне або розповсюджене звуження артеріол) і II ступеню (симптом артеріовенозного перехреста) говорять про ранню стадію гіпертонічної ретинопатії; її прогностичне значення для серцево-судинної смертності в цілому менше.

Зв'язок між калібром судин сітківки й майбутніми інсультами була проаналізована в систематичному огляді й мета-аналізі: розширення венул сітківки було предиктором інсульту, у той час як калібр артеріол сітківки не був асоційований з інсультом (Sairenchi T. et al.,2011). Звуження артеріол і венул сітківки, як і зміни капілярів в інших відділах судинного русла, може бути раннім структурним порушенням при АГ.У цей час вивчаються нові підходи до оцінки співвідношення «стінка – просвіт» артеріол сітківки, які допомагають безпосередньо виміряти ступінь судинного ремоделювання на ранніх і пізніх стадіях АГ.

**АГ є валідним фактором клінічно маніфестного інсульту, але разом з тим, АГ також супроводжується ризиком безсимптомного ураження головного мозку**, яке виявляється тільки при проведенні МРТ головного мозку, особливо в осіб літнього й старечого віку. Найбільш типовими проявами ураження мозку є вогнища підвищеної інтенсивності в білій речовині, які виявляються майже у всіх літніх хворих на АГ, хоча й на різних рівнях, а також приховані інфаркти, більшість із яких мають невеликі розміри й розташовуються в глибоких відділах мозку (лакунарні інфаркти). Частота таких інфарктів варіює від 10% до 30% . Недавно були ідентифіковані вогнища іншого типу, які являють собою мікрокрововиливи й виявляються приблизно в 5% пацієнтів. Наявність гіперінтенсивних вогнищ у білій речовині й прихованих мозкових інфарктів супроводжується підвищенням ризику інсульту, когнітивних порушень і деменції. МРТ, виконане хворим АГ без явних серцево-судинних захворювань, показало, що приховані цереброваскулярні вогнища зустрічаються навіть частіше (44%), чому субклінічне ураження серця (21%) і нирок (26%), і нерідко виявляються під час відсутності ознак ураження інших органів (Tsoi K.K. et al. ,2015). Недостатня доступність і висока вартість не дозволяють широко застосовувати МРТ для обстеження літніх хворих АГ . Однак у всіх хворих АГ з неврологічними порушеннями й, зокрема, з погіршенням пам'яті, слід шукати гіперінтенсивні вогнища в білій речовині й приховані мозкові інфаркти. Оскільки когнітивні порушення в літньому й старечого віці, принаймні, почасти, пов'язані з АГ у ході клінічного обстеження хворого АГ літнього й старечого віку слід застосовувати відповідні тести для оцінки когнітивних функцій.

**Таким чином, з метою виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней при АГ доцільно проводити обстеження наступних органів (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018):**

**Серце**

– ЕКГ рекомендується всім хворим АГ для виявлення ГЛШ, дилатації лівого передсердя, аритмій або супутніх захворювань серця - рівень доказовості B,

– Усім хворих з анамнезом або даними фізикального обстеження, що вказують на значимі порушення ритму, доцільно виконувати тривале моніторування ЕКГ, а при підозрі на аритмії під час фізичного навантаження – ЕКГ-тести з фізичним навантаженням - рівень доказовості С,

– Ехокардіографію доцільно виконувати для уточнення серцево-судинного ризику й підтвердження електрокардіографічного діагнозу ГЛШ, дилатації лівого передсердя або передбачуваних захворювань серця (при наявності підозри на них) - рівень доказовості B,

– У всіх випадках, коли анамнез змушує припускати ішемію міокарда, рекомендується проведення ЕКГ-тестів з фізичним навантаженням; при позитивному або сумнівному результаті рекомендується проводити стрес-тести (стрес-ехокардіографію, стресс-МРТ або стрес-радіоізотопну сцинтіграфію серця) - рівень доказовості С.

**Артерії**

* Ультразвукове сканування доцільне для виявлення гіпертрофії судин або безсимптомного атеросклерозу, особливо у хворих літнього й старечого віку - рівень доказовості B,
* Вимір каротидно-феморальної швидкості пульсової хвилі доцільно для виявлення жорсткості великих артерій - рівень доказовості B,
* Для діагностики ураження периферичних артерій доцільно визначити плечо-гомілковий індекс- рівень доказовості B.

**Нирки**

* Усім хворим АГ рекомендується визначати рівень креатиніну в сироватці й розраховувати швідкість клубочкової фільтрації - рівень доказовості B,
* Усім хворим АГ рекомендується визначати протеїнурію (за тест-смужкою) - рівень доказовості B,
* Рекомендується визначати мікроальбумінурію та її співвідношення із сечовою екскрецією креатиніну (у плямі сечі) - рівень доказовості В.

**Огляд очного дна (фундоскопія)**

* Дослідження сітківки доцільно у хворих важко контрольованої або резистентної АГ, для виявлення крововиливів, ексудатів і набряку сосків зорового нерву - рівень доказовості В,
* Дослідження сітківки не рекомендується хворим з м'якою й помірною АГ, що не страждають діабетом, за винятком молодих пацієнтів - рівень доказовості С

**Головний мозок**

* У хворих АГ з когнітивними порушеннями може бути доцільним проведення магніторезонансної або комп'ютерної томографії головного мозку для виявлення прихованих мозкових інфарктів, лакунарних інфарктів, мікрокрововиливів і вогнищ у білій речовині - рівень доказовості С

**БЕССИМПТОМНОЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ МИШЕНЕЙ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДЕТЕРМИНАНТ ОБЩЕГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Ащеулова Т.В., Амбросова Т.Н.

Харьковский национальный медицинский университет

В статье представлен аналитический обзор прогностической значимости диагностики бессимптомного поражения органов мишеней при артериальной гипертензии в контексте более детального определения сердечно-сосудистого риска. Представлены основные инструментальные и функциональные пробы для диагностики субклинических стадий поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии и определена их прогностическая значимость для основных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бессимптомное поражение органов-мишеней, прогноз, диагностические подходы, общий сердечно-сосудистый риск

**ASYMPTOMATIC TARGET-ORGANS DAMAGE AS ADDITIONAL DETERMINANT OF GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK AT ARTERIAL HYPERTENSION**

Ashcheulova T., Ambrosova T.

Kharkiv National Medical University

 Analytical review about prognostic significance of asymptomatic target-organs damage diagnostics in the arterial hypertension in context of more detailed assessment of cardiovascular risk reviewed in the article. The main instrumental and functional tests for the diagnostics of the subclinical stages of the target-organs damage in the arterial hypertension presented and their prognostic significance for the global cardiovascular events is determined.

Keywords: arterial hypertension, asymptomatic target-organs damage, prognosis, diagnostic approach, global cardiovascular risk.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Clase C.M., Barzilay J., Gao P. et al. (2017) Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the reninangiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. Kidney Int 2017., 91:683–690.
2. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (2018). The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) Authors/Task Force Members: B.Williams, G. Mancia, W.Spiering et al. European Heart Journal., 39: 3041–3145. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M. et al. (2017) Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J Cardiovasc Imaging.,18: 945–960.
4. Sairenchi T., Iso H., Yamagishi K. et al. (2011) Mildretinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. Circulation., 124: 2502–2511.
5. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W. et al. (2015) Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. JAMA.Intern.Med., 175:1450–1458
6. Volpe M., Battistoni A., Tocci G. et al. (2012) Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens., 30: 1056–1064.