

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
КЫРГЫЗСКО РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА

На правах рукописи

УДК 616.12-008.331/334 (043.3)

МАМАСАИДОВ Жахонгир Абдимуталибович

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЦЕНТРАЛЬНОГО  
ДАВЛЕНИЯ И ПАРАМЕТРОВ ОТРАЖЕННОЙ ВОЛНЫ С  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА И КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ  
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна

Бишкек – 2018

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЦЕНТРАЛЬНОГО  
ДАВЛЕНИЯ И ПАРАМЕТРОВ ОТРАЖЕННОЙ ВОЛНЫ С  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА И КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ  
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.

14.01.05 – кардиология

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Понятие о центральном артериальном давлении, аугментации и амплификации артериального давления.....	15
1.2. Методы измерения сосудистой жесткости и показателей центральной гемодинамики.....	19
1.3. Взаимосвязь артериальной жесткости и параметров центральной гемодинамики с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	29
1.4. Связь артериальной жесткости с суточным профилем АД.....	32
1.5. Связь жесткости артерий с ремоделированием миокарда и дисфункцией левого желудочка.....	34
1.6. Связь артериальной жесткости с ремоделированием сосудов.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1. Контингент обследованных и общая характеристика работы.....	40
2.2. Методы исследования.....	41
2.2.1. Клинико-биохимические исследования.....	41
2.2.2. Контурный анализ пульсовой волны.....	42
2.2.3. Дуплексное сканирование сонных артерий.....	42
2.2.4. Эхокардиографическое исследование.....	43
2.2.5. Мониторирование АД и частоты пульса.....	44
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	45
ГЛАВА 3. ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	46
3.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.....	46
3.2. Взаимосвязь сердечно-сосудистых факторов риска с жесткостью артерий и параметрами центральной гемодинамики.....	48

3.3. Сосудистая жесткость и показатели суточного АД мониторинга.....	55
3.4. Взаимосвязь показателей жесткости и центральной гемодинамики с сосудистым ремоделированием.....	62
3.5. Ассоциация артериальной ригидности и уровня центрального АД с развитием гипертрофии миокарда и диастолической функции левого желудочка.....	70
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	76
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	79
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	80

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АС – атеросклероз

АО - абдоминальное ожирение

ВИР - время изоволюмического расслабления

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГХС – гиперхолестеринемия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД - диастолическая дисфункция

ЕОК/ЕОАГ - Европейское общество кардиологов/Европейское общество по артериальной гипертензии

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

ИМ - инфаркт миокарда

ИММ - индекс массы миокарда

ИМТ - индекс массы тела

КБС - коронарная болезнь сердца

КДО - конечно-диастолический объем

КДР - конечно-диастолический размер

КИМ - комплекс интима-медиа

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер

ЛЖ - левый желудочек

ЛП - левое предсердие

МЖП - межжелудочковая перегородка

МИ - мозговой инсульт

ММ - масса миокарда

МОАГ - международное общество артериальной гипертензии

МРТ - магнитно-резонансная томография  
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОСА - общая сонная артерия  
ОТ - объем талии  
ОХ - общий холестерин  
ПАД – пульсовое артериальное давление  
САД – систолическое артериальное давление  
СД - сахарный диабет  
СН - сердечная недостаточность  
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны  
СРПВкф - каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны  
СРПВпл - плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
ССО - сердечно-сосудистые осложнения  
ТГ – триглицериды  
ТКИМ - толщина комплекса интима-медиа  
ФВ - фракция выброса  
ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХС-ЛПВП - холестерин липопротеида высокой плотности  
цАД - центральное аортальное давление  
цПАД - центральное пульсовое аортальное давление  
цСАД - центральное систолическое аортальное давление  
ЧСС - частота сердечных сокращений  
ЭГ - эссенциальная гипертензия  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография  
АІх - индекс аугментации  
АІх75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин  
САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс  
DT - время замедления раннего диастолического наполнения

E/A - соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков

RI - индекс отражения

SI - индекс жесткости

Spa - центральное аортальное давление

# ВВЕДЕНИЕ

## **Актуальность темы диссертации**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти людей во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (2005), ежегодно в мире от ССЗ умирают 17,5 млн. человек, что составляет около 30% в структуре всех причин смертности [196, 103]. Сходная ситуация наблюдается в Кыргызской Республике, в которой, согласно статистическим данным Республиканского медико-информационного центра [25], ССЗ занимают первое место в структуре смертности населения, составляя половину (50,4%) всех случаев ежегодных смертей.

Основу борьбы с ССЗ составляет концепция высокого риска их развития, которая направлена на выявление людей с высокой вероятностью развития заболеваний системы кровообращения с последующим осуществлением профилактических мероприятий. Стратификация риска, основанная на системе SCORE или Фрамингемской шкале, дает лишь приблизительную оценку риска, так как не у всех людей, подвергшихся воздействию факторов риска ССЗ, происходит их одинаковая реализация. Наибольшее значение имеет определение интегральных показателей сердечно – сосудистого риска, которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на человека в течение жизни, и могут быть представлены в количественном выражении. К ним относятся субклинические сосудистые маркеры ССЗ – кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса «интима-медия» в сонных артериях, увеличение жесткости артериальных сосудов, аугментация центрального аортального давления (цАД), снижение лодыжечно – плечевого индекса (ЛПИ).

Особое внимание в развитии ССЗ уделяется определению артериальной жесткости и, её волновому эквиваленту, аугментационному индексу (AIx). Последнее десятилетие в кардиологии ознаменовано проведением целого ряда исследований по оценке клинического и прогностического значения



показателей центральной гемодинамики и характеристик упруго-эластических свойств артерий. В частности, продемонстрирована взаимосвязь жесткости сосудистой стенки с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, включая такие клинические исходы, как инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт, деменция и хроническая почечная недостаточность (ХПН) [45, 165, 166, 175, 186]. В ряде исследований продемонстрировано наличие ассоциации между повышением жесткости артерий и наличием и выраженностью атеросклероза сонных и коронарных артерий [110, 78].

В настоящее время растет интерес к исследованию параметров цАД и отраженной волны в связи с тем, что данные показатели могут иметь самостоятельное значение для прогнозирования сердечно – сосудистых событий и по-другому реагируют на антигипертензивные препараты, чем артериальное давление (АД), измеренное традиционным методом. Продemonстрировано, что уровень цАД может быть независимым прогностическим фактором развития структурных изменений сердечно – сосудистой системы [159] и неблагоприятных клинических исходов у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) [113, 91, 164, 64, 83].

Важным параметром, отражающим состояние сосудистого русла, является измерение индекса усиления (аугментации – AIx), который наряду с цАД вызывает всё больший интерес исследователей в связи с возможностью их совместного использования для прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Известно, что форма пульсовой волны складывается из давления приходящей волны, создаваемой сокращением желудочков, и отраженной волны [139]. Ее следует анализировать на центральном уровне, т.е. в восходящей аорте, так как она отражает истинную нагрузку, приходящуюся на сердце, головной мозг, почки и крупные артерии. Феномен отраженной волны можно количественно оценить с помощью индекса усиления, который рассчитывается как разница между первым и вторым систолическими пиками, выраженная в процентах к пульсовому давлению [118]. Проведенные

исследования показали, что показатели цАД (систолического и пульсового) определяют интегральную постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и прямо ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [158, 164, 188]. В то же время трактовка значения индекса усиления (AIx) не столь однозначна, а данные о его влиянии на прогноз и развитие осложнений противоречивы [186, 131, 193, 194]. Это послужило основанием для утверждения экспертов о том, что «...прежде чем рекомендовать широкое клиническое применение индекса усиления, необходимы дополнительные исследования» [118].

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно определена взаимосвязь жесткости артериальной стенки, а также ее волновых характеристик, в том числе аугментационного давления, с факторами риска ССЗ, суточным профилем АД, ремоделированием сосудов и сердца у больных с ЭГ.

#### **Связь темы диссертации с основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научным учреждением**

Диссертационная работа выполнена на базе отделения «Артериальных гипертензий» в рамках научно-исследовательских работ Национального центра кардиологии и терапии имени академика Миррахимова М.М. при Минздраве КР, а также на базе кафедры терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета КРСУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина в рамках научной школы факультета.

**Цель исследования:** Изучить возможность использования показателей артериальной жесткости, центрального артериального давления и параметров отраженной волны для раннего выявления поражения сердца и каротидных сосудов при эссенциальной гипертензии.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить взаимосвязь жесткости артерий и индекса аугментации с наличием и выраженностью сердечно-сосудистых факторов риска.
2. Исследовать ассоциацию артериальной жесткости и индекса аугментации с показателями суточного мониторирования артериального давления.
3. Изучить взаимосвязь показателей сосудистой жесткости и параметров центральной гемодинамики со структурно-функциональным состоянием магистральных артерий.
4. Исследовать ассоциацию артериальной ригидности, уровня центрального аортального давления и индекса аугментации с наличием гипертрофии миокарда и диастолической дисфункцией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией.

### **Научная новизна полученных результатов:**

1. У больных эссенциальной гипертензией – мужчин, выявлена ассоциация индекса аугментации со степенью снижения артериального давления в ночное время; у женщин с артериальной гипертензией такой закономерности не обнаружено. При этом показано, что у пациентов с нарушенным суточным профилем артериального давления (нон-диппер, найт-пиккер) регистрируются наибольшие значения индекса аугментации.
2. Установлено, что индекс аугментации, определяемый при помощи пальцевой фотоплетизмографии на основании контурного анализа пульсовой волны, ассоциируется с наличием и выраженностью каротидного атеросклероза. При этом у пациентов молодого и среднего возраста величина индекса аугментации выше 25% с высокой чувствительностью (85,7%) свидетельствует о наличии атеросклероза сонных артерий, а прогностическая значимость положительного результата теста достигает 77%.
3. У больных эссенциальной гипертензией выявлена зависимость между сосудистой жесткостью и развитием диастолической дисфункции

миокарда левого желудочка. При этом у женщин ухудшение диастолической функции миокарда в большей степени ассоциировано с индексом жесткости, а у мужчин – с индексом жесткости и индексом аугментации.

### **Практическая значимость полученных результатов:**

1. Выявленная взаимосвязь индекса аугментации со степенью ночного снижения артериального давления, а также высокая частота ночной гипертензии у больных эссенциальной гипертензией со значениями индекса аугментации  $> 20\%$  обосновывает целесообразность проведения у таких пациентов суточного мониторирования артериального давления для выявления нарушений суточного профиля артериального давления.

2. У больных эссенциальной гипертензией молодого и среднего возраста (от 30 до 59 лет) величина  $AIx$  более  $25\%$  с высокой чувствительностью ( $85,7\%$ ) позволяет прогнозировать наличие атеросклероза сонных артерий. При этом прогностическая значимость положительного результата теста достигает  $77\%$ . Представленные результаты убедительно обосновывают необходимость использования данного метода в рамках популяционных и скринирующих исследований, а также для определения показаний к проведению дуплексного сканирования сонных артерий у больных эссенциальной гипертензией молодого и среднего возраста (от 30 до 59 лет) на уровне первичного звена здравоохранения.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У больных эссенциальной гипертензией выявляются гендерные различия в ассоциации показателей артериальной жесткости и индекса аугментации с наличием и выраженностью традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин с эссенциальной гипертензией наличие факторов риска преимущественно ассоциировалось с возрастанием центрального систолического артериального давления, а у мужчин-гипертоников с величиной индекса аугментации.

2. У больных эссенциальной гипертензией выявлена взаимосвязь жесткости артерий и индекса аугментации со средне-суточными значениями систолического и пульсового артериального давления, а также с вариабельностью артериального давления в дневное время. Обнаружена ассоциация индекса аугментации со степенью снижения артериального давления в ночное время. У пациентов с нарушенным суточным профилем артериального давления (нон-диппер, найт-пиккер) регистрируются наибольшие значения индекса аугментации.

3. У больных эссенциальной гипертензией выявлена взаимосвязь аугментационного индекса с наличием и выраженностью атеросклероза сонных артерий. У пациентов молодого (до 44 лет) и среднего возраста (от 45 до 59 лет) повышение  $AIx > 25\%$  увеличивает вероятность выявления каротидного атеросклероза в 2,2 раза (ОШ – 2,13; 95% ДИ 1,00 – 6,58). Подобной закономерности у пожилых пациентов (старше 60 лет) не наблюдалось.

4. У больных эссенциальной гипертензией повышение артериальной жесткости ассоциируется с ухудшением диастолической функции левого желудочка. При этом у мужчин-гипертоников независимыми факторами риска наличия диастолической дисфункции миокарда левого желудочка явились индекс жесткости ( $\beta = 0,28$ ;  $p < 0,01$ ) и индекс аугментации ( $\beta=0,22$ ;  $p<0,05$ ), а в группе женщин-гипертоников – возраст ( $\beta=-0,44$ ;  $p<0,001$ ), уровень диастолического артериального давления ( $\beta=-0,25$ ;  $p<0,05$ ) и индекс жесткости ( $\beta=-0,23$ ;  $p<0,05$ ). Ассоциации между показателями артериальной жесткости и наличием гипертрофии левого желудочка, как среди мужчин, так и женщин нами обнаружено не было.

**Личный вклад соискателя.** Автором проведены клинические исследования, сбор проб для биохимических исследований, исследование жесткости сосудов - фотоплетизмографическим методом контурного анализа пульсовой волны, суточное мониторирование АД и ЧСС, участие при проведении дуплексного исследования сонных артерий и эхокардиографии,

выполнена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов исследований, а также подготовка рукописей к публикации.

**Результаты работы используются** в практике Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.М.Миррахимова, в учебной работе Кыргызско-Российского Славянского университета им Ельцина Б.Н.

**Апробации результатов диссертации.** Результаты работы доложены и обсуждены на: конференции «Миррахимовские чтения» 26-27 марта, Бишкек 2015 г; ежегодных конференциях преподавателей мед. факультета КРСУ, Бишкек 19.04.2013г, 07.05.2014г, 07.05.2015 год; днях науки КГМА, симпозиуме молодых ученых «Актуальные вопросы профилактики НИЗ», Бишкек. 14-15.04.2016 год; VIII Конгрессе кардиологов Республики Казахстан, III Съезде Казахстанского общества интервенционных кардиологов и рентгенхирургов, I Конгрессе по электрофизиологии и стимуляции сердца, 15-17 июнь 2016 год г. Алматы; международной научно-практической конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке», Бишкек 24 ноября 2016 год; V-ом евразийском конгрессе кардиологов, Бишкек 11-12 сентября 2017г.

**Полное отражение результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ. 8 статей опубликованы в рецензируемых изданиях из перечня ВАК, рекомендованного для публикации материалов диссертационных работ. Получено два свидетельства о регистрации рационализаторского предложения: 1) № 808 «Способ прогнозирования наличия асимптомного каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией»; 2) № 851 «Способ прогнозирования наличия нарушений суточного профиля артериального давления у больных эссенциальной гипертензией».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений;

изложена на 109 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, 3 схемы и 13 рисунков. Библиографический указатель содержит 200 источника.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

## **1.1. Понятие о центральном артериальном давлении, аугментации и амплификации артериального давления.**

Согласно модели Windkessel (нем. — воздухохоборник), артериальная система представляет собой трубопровод, по которому кровь под высоким давлением поступает в периферические сосуды. Условно анатомически она может быть разделена на 3 части: «насос», роль которого исполняет ЛЖ сердца, «буферный резервуар» или сосуды эластического типа (в первую очередь - аорта), который депонирует кровь в систолу и направляет ее на периферию в диастолу, обеспечивая непрерывность кровотока в течение всего сердечного цикла. Третье звено модели Windkessel — это «наконечники», или периферические артерии мышечного типа (бедренная, подколенная, большеберцовая), соединенные с артериолами мелкого калибра [193].

В норме эластические свойства аорты сглаживают периодические волны крови, создаваемые левым желудочком в систолу, и способствуют их переходу в непрерывный кровоток, который обеспечивается уровнем диастолического артериального давления (ДАД). После сокращения ЛЖ в систолу пульсовая волна направляется из аорты в крупные, средние, а затем мелкие сосуды с определенной скоростью. На своем пути пульсовая волна встречается с различными препятствиями (например бифуркации, стенозы), вследствие чего возникают отраженные волны, которые при достаточной эластичности аорты поглощаются и возвращаются в диастолу [17, 162].

Таким образом, форма пульсовой волны (результатирующая), записанная в любом месте артериального сосудистого дерева, является результатом суммирования продвижения вперед волны, рожденной сердечным выбросом ЛЖ (прямая пульсовая волна), и «эха», движущегося в обратном направлении пульсовой волны, отраженной от периферических участков артериального русла в диастолу (рис. 1.1). При условии наличия здоровых артерий



отраженная волна соединяется с прямой волной в проксимальной части аорты в диастолу, тем самым повышая ДАД, что способствует улучшению перфузии коронарных артерий [32].

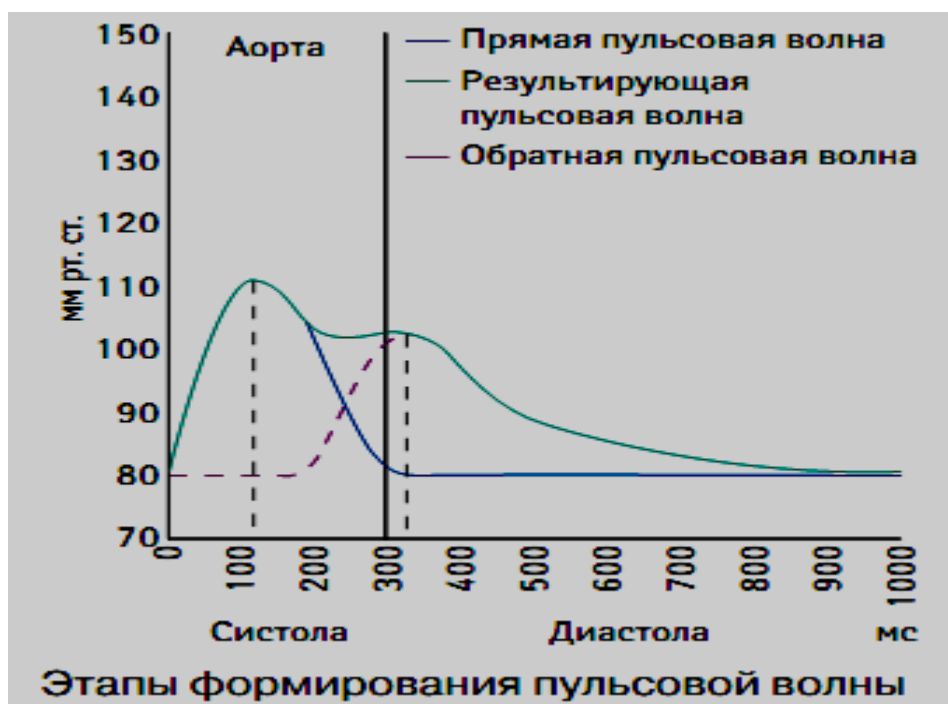


Рис. 1.1. Этапы формирования пульсовой волны

По мере удаления от сердца (от восходящей аорты к периферии) отмечается повышение уровня систолического артериального давления (САД), а величина ДАД, хотя и незначительно, но снижается, вследствие чего возрастает пульсовое артериальное давление (ПАД) [94, 156].

У здорового человека по мере продвижения от аорты к периферии уровень САД возрастает, в связи с чем САД и ПАД, измеренные на ногах и руках, выше, чем в нисходящей аорте [139].

Таким образом, величина ДАД и среднего АД остается относительно постоянной, а уровень САД различается в аорте и плечевой артерии в норме примерно на 12 мм рт. ст. (от -6 до 35 мм рт. ст.) [147]. При условии сохранения упруго-эластических свойств стенки аорты у пациентов молодого возраста уровень центрального систолического аортального давления (цСАД) должен быть ниже уровня САД на периферии (рис. 1.2). Разница между цСАД в аорте и периферическим САД, измеренным на плечевой артерии, получила название амплификационное давление или давление усиления [54]. Этот

показатель максимален в молодом возрасте и снижается у лиц пожилого возраста.

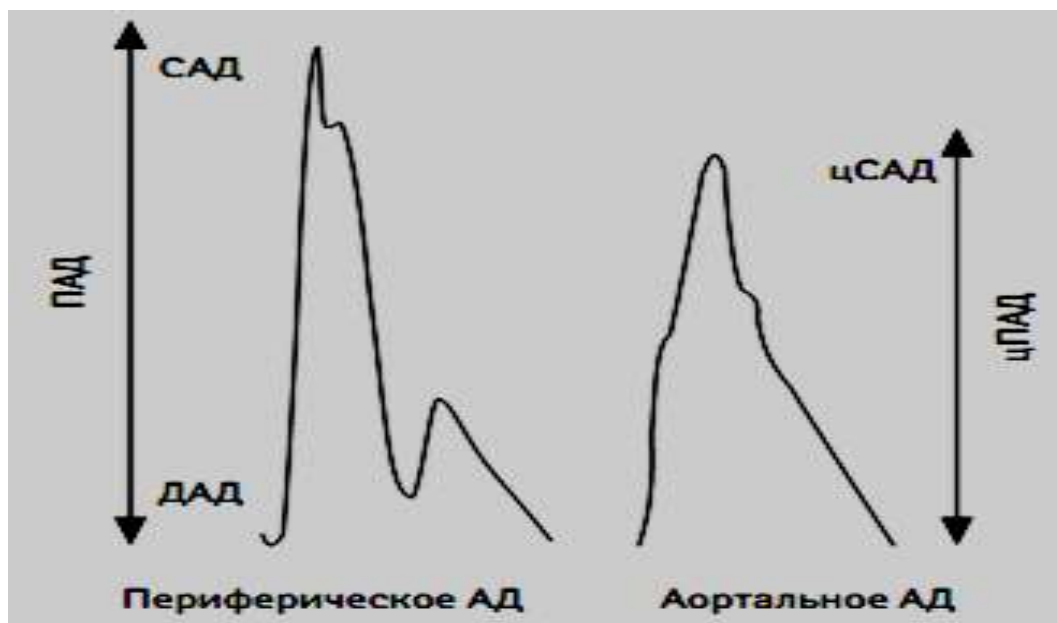


Рис. 1.2. Аортальное и периферическое артериальное давление у здоровых лиц

Чрезвычайно важным фактором, влияющим на соотношение параметров, формирующих величины САД, ДАД и ПАД, является жесткость сосудистой стенки [102]. Она зависит от выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции важнейших структурных белков эластина и фибулина, возрастного повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня АД [2, 182, 126].

Помимо возрастной трансформации упруго-эластических свойств артериальной стенки, наличие артериальной гипертензии (АГ) также способствует развитию функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы [85, 147, 163, 139]. Изменения на уровне артериол приводят к повышению периферической резистентности и среднего АД, происходит снижение эластических и буферных свойств артериальной системы [162, 54].

В условиях повышения жесткости аортальной стенки отраженная волна не только не абсорбируется в достаточной степени, но и в связи с увеличением скорости распространения пульсовой волны возвращается в аорту в систолу,

что приводит к повышению  $\text{цСАД}$  и центрального пульсового аортального давления ( $\text{цПАД}$ ) (рис. 1.3).

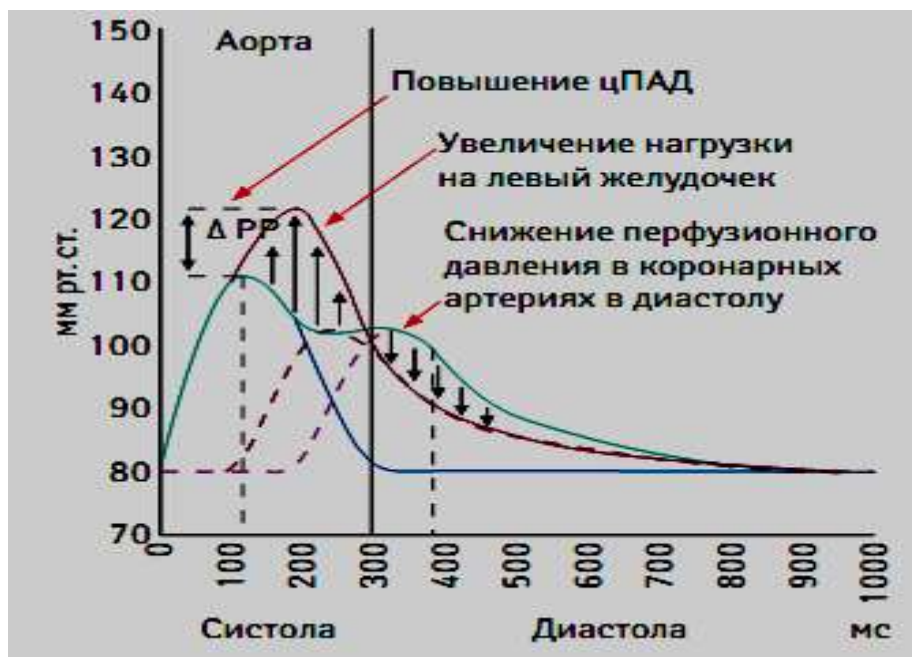


Рис. 1.3. Изменение уровня центрального систолического аортального давления и центрального пульсового аортального давления в ответ на ранее появление отраженной волны

В то же время величина  $\text{цПАД}$  при измерении в аорте может измениться независимо от скорости распространения пульсовой волны, что предполагает наличие более сложных гемодинамических и морфо-функциональных взаимосвязей [54]. В результате повышения  $\text{цСАД}$  и  $\text{цПАД}$  возрастает постнагрузка на ЛЖ, а нормальное расслабление желудочков и заполнение коронарных артерий оказываются под угрозой [6, 33].

Помимо величины  $\text{цАД}$ , существует показатель прироста давления ( $\Delta \text{PP}$ ), выраженный в процентах и называемый индексом аугментации ( $\text{AIx}$ ), который определяется как разница давлений между первым, ранним пиком (вызванным сердечной систолой) и вторым, поздним (появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленном на  $\text{цПАД}$ . Показатель прироста давления линейно возрастает с увеличением возраста.  $\text{AIx}$  достигает плато в возрасте 50–60 лет [120, 124, 54].

Таким образом, патофизиологические механизмы колебаний  $\text{цСАД}$  более сложны, чем периферического АД, традиционно измеряемого на плечевой

артерии. Уровень  $\text{цАД}$  является показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла; он определяет перфузию внутренних органов и является наиболее интегративным гемодинамическим показателем [191], отражая среднее давление в аорте в течение одного сердечного цикла. Величина  $\text{цАД}$  и нагрузка на ЛЖ определяются не только минутным объемом сердца и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), но также характеристиками эластичности аорты, структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла, временными характеристиками и амплитудой отраженных волн [143, 144, 145, 129, 82].

## **1.2. Методы измерения сосудистой жесткости и показателей центральной гемодинамики.**

В мировой практике, для оценки жесткости сосудистой системы предложены методы изучения системной, локальной и региональной жесткости. Оценка **системной артериальной жесткости** основана на определении системного артериального комплаенса – податливости (изменения абсолютного диаметра или площади сечения сосудов при определенном уровне давления). Для определения системной жесткости используются, например, аппараты HDI/PulseWave CR-2000 и CVProfilor DO-2020/MD-3000 (Hypertension Diagnostics, США). Эти приборы неинвазивно определяют набор гемодинамических параметров на основе анализа формы волны давления, полученной при помощи пьезоэлектрического датчика давления, расположенного на запястье правой руки над лучевой артерией, и полупроводникового датчика в манжете, размещаемого на левом предплечье. В основе метода лежит аналогия с моделью электрической цепи с последовательным соединением емкости и сопротивления. Среди определяемых параметров: емкостный артериальный комплаенс, осцилляторный/рефлективный артериальный комплаенс, системное сосудистое сопротивление, общий сосудистый импеданс [127].

Эти методы определения системной артериальной жесткости основываются на теоретических предпосылках, которые имеют еще недостаточную доказательную базу. Существует целый ряд технических и практических ограничений для использования этих методов в широкой клинической практике [102, 146]. При длительных исследованиях не получено доказательств, что системная жесткость артерий является независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф [65].

Методы определения **локальной жесткости сосудов** дают возможность прямого измерения жесткости сосудистой стенки. С этой целью используются визуализирующие методы, которые позволяют измерять пульсовые изменения диаметра артерий в ответ на пульсовое изменение давления. Ультразвуковое исследование в настоящее время является основным методом неинвазивного определения эластических свойств артериальной стенки. Особый интерес в этом плане представляет исследование сонных артерий. Для измерения диаметра сосуда, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) могут использоваться все классические двумерные ультразвуковые системы, но большинство из них ограничены в точности измерений, так как в них используется анализ видеоизображения.

Для определения пульсовых изменений диаметра артерий, толщины интимы-медии с целью изучения ригидности сосудов используются эхо-трекинг системы, в которых точность определения составляет 1 микрон, в то время как в системах видеоизображения – 150 микрон [80]. Эхо-трекинг системы позволяют вычислить локальную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), установить кривую изменения диаметра артерии под действием давления, вычислить эластический модуль Юнга [80, 100, 122]. Важность определения этого показателя состоит в том, что он оценивает эластические свойства материала стенки артерии.

Для измерения максимальной и минимальной площади поперечного сечения аорты на протяжении сердечного цикла с целью определения растяжимости аортальной стенки, других показателей ригидности, важное

значение имеет магнитно-резонансная томография (МРТ). Метод обладает высокой точностью, позволяет не только определить показатели аортальной жесткости, но и исследовать влияние медикаментозной терапии на сосудистую ригидность [13]. Однако высокая стоимость этого метода и большие затраты времени на проведение обследования не позволяют использовать его в широкой врачебной практике, особенно для эпидемиологических исследований.

Для определения **региональной жесткости** сосудистой стенки в настоящее время более доступными являются косвенные методы. В первую очередь метод определения скорости распространения по магистральным сосудам пульсовой волны давления; который признан «золотым стандартом» оценки жесткости сосудов. На втором месте методы контурного анализа пульсовой волны, которые позволяют определить показатели жесткости и параметры центральной гемодинамики (цСАД, цПАД, аугментационный и амплификационный индексы).

СРПВ - достаточно старый метод исследования сосудистой системы. Еще в 1929 году в лаборатории Г.Ф. Ланга было сделано заключение, что СРПВ является наиболее обоснованным и надежным показателем эластичности аортальной стенки.

Исходя из известной формулы Moens-Korteweg:  $СРПВ = Eh/2\rho r$  (E – модуль упругости Юнга, h – толщина стенки сосуда,  $\rho$  – плотность потока крови, r – внутренний радиус сосуда), СРПВ зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность сосуда, толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна [39, 47, 177]. Эластические особенности крупных артерий меняются вдоль артериального дерева. Проксимальные артерии – более эластичны, дистальные артерии – более жесткие. Это определяется соотношением эластических и коллагеновых, мышечных волокон в артериальной стенке [102,97].

У человека наиболее эластична аорта, поэтому она обладает выраженными демпфирующими свойствами, в ней самая низкая СРПВ: 4-5 м/с в восходящей аорте и 5-6 м/с в абдоминальной части. Для сравнения, СРПВ в подвздошной и

бедренной артериях составляет 8-9 м/с [99]. Кроме того, степень увеличения жесткости сосудистой стенки с возрастом и при различных состояниях максимально выражена в аорте [40], поэтому возвращение отраженных волн к основанию аорты и аугментация центрального давления в большей степени определяются временем движения пульсовых волн в аорте. Если учесть, что демпфирование пульсовой волны и явление аугментации в значительной степени формируют в аорте центральный уровень АД, который определяет кровоснабжение сердца, мозга, почек, степень повреждающего действия пульсовой волны на сосуды, то становится понятным важность определения жесткости именно аорты [102, 127, 72].

Для оценки жесткости аорты обычно используется каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВкф). Европейский Консенсус экспертов по артериальной жесткости [102], Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2013) рекомендуют использовать СРПВкф в качестве доклинического критерия поражения магистральных сосудов при ЭГ. Пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений признана величина СРПВкф > 10 м/с (Европейское общество кардиологов (ЕОК)/Европейское общество по артериальной гипертензии (ЕОАГ), 2013).

Обычно СРПВкф оценивается методом «foot-to-foot». Определяется временная разница между началом подъема пульсовой волны на каротидной и феморальной артериях (Dt). Расстояние (D), которое проходит пульсовая волна, обычно принимается как расстояние между двумя точками регистрации. СРПВ вычисляется как отношение расстояния D (в метрах) ко времени прохождения волной этого расстояния Dt (в секундах):  $СРПВ = D/Dt$ . Однако в различных аппаратах используются разные способы измерения расстояния. Для определения нормативных значений СРПВ при проведении популяционных исследований и мета-анализов это имеет принципиальное значение [102].

Большее количество исследований с определением СРПВкф выполнено на аппарате Complior (Artech Medical, Франция). Пульсовые волны этим прибором

регистрируются одновременно в двух точках артериального дерева с помощью пьезоэлектрических датчиков [16, 9, 38, 39]. Аппарат позволяет исследовать жесткость аорты (каротидная – феморальная артерии), артерий верхних (каротидная – плечевая артерии) и нижних (феморальная – задняя артерия стопы) конечностей. Следует отметить, что при определении величины  $D$  для расчета СРПВкф, расстояния между сонной артерией и яремной вырезкой и между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией суммируются. Однако необходимо учесть, что в начальном периоде сердечного цикла пульсовые волны движутся одновременно по аорте и сонной артерии в различных направлениях, поэтому значительно завышается величина  $D$ , и СРПВ в аорте будет выше истинной величины почти на 30-50% [27].

С помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется электрокардиограмма (ЭКГ). СРПВкф вычисляется с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации [42, 43, 46, 48].

Следует отметить, что в этом приборе используется более логичный метод определения расстояния, которое проходят пульсовые волны. Расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычитается из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией. Поэтому, работая на приборе SphygmoCor, мы получаем более низкие показатели СРПВкф и, следует полагать, более точные. В европейских и российских рекомендациях в качестве показателя критерия субклинического поражения артерий принята величина СРПВкф, полученная на аппарате Complior, однако она не соответствует истинным величинам СРПВ в аорте.

В приборе PulsePen (Diatecne, Италия) для регистрации пульсовой волны также используется аппланационный тонометр. Прибор определяет



центральное давление в аорте и форму волны в артериях: каротидной, феморальной, брахиальной, радиальной и т.п. Прибор выполнен в виде аппланационного датчика размером с шариковую ручку и миниатюрного блока ЭКГ, подключаемого к персональному компьютеру. СРПВкф определяется последовательным съемом пульсовой волны на каротидном и феморальном участках с привязкой пульсовых волн к R-зубцу ЭКГ.

Аппарат Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания) регистрирует последовательно пульсовые волны в сонной и бедренной артериях, но с помощью доплеровского датчика, и, сопоставив с R-зубцом ЭКГ, определяет СРПВкф в аорте. Метод отличается простотой исследования и рекомендован для эпидемиологических исследований.

В аппарате ПолиСпектр СРПВ, (НейроСофт, Россия) для регистрации пульсовой волны на сонной и лучевой артерии используются пьезоэлектрические датчики, а для бедренной артерии - объемная сфигмография. Кроме того, используется привязка к ЭКГ - сигналу для определения начала волны давления. По запаздыванию контура волны бедренной артерии относительно контура сонной артерии определяется время распространения пульсовой волны. Аппарат позволяет определить СРПВ в аорте, получены нормативные показатели для различных возрастных групп [15].

Несмотря на высокую достоверность и воспроизводимость каротидно-феморального метода определения СРПВ, признанного в качестве «золотого стандарта» при оценке артериальной жесткости, этот метод характеризуется некоторыми трудностями при использовании, связанными со сложностью регистрации пульсовых волн, с этическими проблемами регистрации пульсовой волны на бедренной артерии. Использование объемной сфигмографии для записи пульсовой волны бедренной артерии, с одной стороны, существенно упрощает методику исследования, решает этические проблемы, но, с другой стороны, бедренная артерия залегает достаточно глубоко, окружена большим

количеством мышечной массы, что снижает точность выявления истинного начала пульсовой волны.

Время прохождения волны между двумя точками регистрации, необходимое для вычисления СРПВ, может быть определено с помощью непрерывного Допплера. Обычно измерение проводится над устьем левой подключичной артерии и в области бифуркации брюшного отдела аорты. Время прохождения волны между двумя точками рассчитывается автоматически по началу подъема пульсовой волны. Этот метод дает возможность более точно рассчитать СРПВ аорты в сравнении с каротидно-фemorальным методом, однако используется он редко и не доказаны его преимущества [61, 102].

В Японии предложен простой метод объемной сфигмографии для определения СРПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки, реализованный в приборах VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) и Colin VP-1000 (Omron Healthcare, Япония). Это наиболее глобальный участок, который используется для оценки жесткости сосудов артериальной системы. Установлено, что плече-лодыжечная СРПВ (СРПВпл) хорошо коррелирует с аортальной СРПВ [198], с выраженностью коронарной болезни сердца (КБС) [81]. Метод позволяет определить не только СРПВпл, но и  $Alx$  на плечевых и сонных артериях. Следует особо отметить важность определения этим методом ЛПИ для диагностики атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Метод регистрации СРПВпл более доступен для проведения скрининговых исследований [14, 18, 27].

Недостатком определения любой СРПВ является то, что она зависит не только от жесткости сосудистой стенки, обусловленной изменением ее структуры, но и от уровня среднего АД в артериальной системе во время определения СРПВ (уровень растягивающего давления).

Следует учитывать и другой фактор, влияющий на величину СРПВ, - частоту сердечных сокращений (ЧСС). При увеличении ЧСС от 60 до 90 в минуту показатель СРПВкф возрастает с 6,2 до 7,6 м/с [79]. Это связано с тем,

что сосудистая стенка состоит из вязко-упругого материала, его сопротивление деформации растет с увеличением скорости деформации сосудистой стенки, которая возрастает при увеличении ЧСС. Эту особенность необходимо учитывать при трактовке динамики СРПВ при воздействиях, приводящих к изменению ЧСС.

Японскими исследователями предложен новый показатель жесткости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI). Он позволяет оценить жесткость сосудов вне зависимости от уровня растягивающего АД, действующего на стенку артерии в момент регистрации пульсовой волны [173]. Показано, что этот показатель ассоциируется с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза, поэтому предлагается в качестве его предиктора [135]. Японские исследователи показали, что при CAVI более 9 определяется высокий риск атеросклероза коронарных артерий. Этот показатель рекомендуется не только для определения жесткости сосудов, но и оценки степени выраженности атеросклеротического процесса [174].

Далее рассмотрим метод контурного анализа пульсовой волны для оценки артериальной жесткости и параметров центральной гемодинамики, который получает все большее признание благодаря своей доступности и простоте.

Для оценки артериальной жесткости используется метод анализа формы периферической пульсовой волны, регистрируемой при помощи пальцевой фотоплетизмографии. Регистрация периферической пульсовой волны основана на прохождении инфра-красного излучения через палец. Количество света прямо пропорционально объему крови, пульсирующей в пальце.

Прибор «PulseTrace PCA» (Micro Medical, Великобритания) рассчитывает два простых индекса. Индекс отражения RI – это процентное отношение высоты диастолического компонента периферической пульсовой волны к высоте систолического компонента. RI отражает состояние тонуса мелких артерий и значение пульсовой волны отражения. Индекс ригидности SI оценивает скорость пульсовой волны крупных артерий и рассчитывается как отношение роста пациента ко времени между систолическим и

диастолическими компонентами волны. Показано, что эти показатели отражают растяжимость артерий и тяжесть атеросклероза. Основное достоинство метода состоит в том, что пульсовую волну пальца можно получить легко, это делает данный метод полезным в эпидемиологических исследованиях [128].

Кроме того показано, что методы, основанные на контурном анализе пульсовой волны могут быть использованы не только для оценки жесткости сосудов, но и для регистрации параметров центральной гемодинамики, в частности для оценки уровня  $\text{cСАД}$ ,  $\text{cПАД}$  и  $\text{AIx}$ . Правомочность этой методики основана на том, что в периферических артериях и в аорте пульсовые волны имеют близкую форму и амплитуду. Пульсовая волна в периферических артериях регистрируется с помощью аппланационного тонометра, как это реализовано, например, в приборе PulsePen (Diatecne, Италия). Для определения уровня АД в периферической артерии используется метод калибровки, который основывается на том, что среднее и конечное ДАД приблизительно одинаковые во всех крупных сосудах. ДАД измеряется традиционным методом на плечевой артерии, а среднее давление определяется по формуле  $\text{СрАД} = \text{ДАД} + 0,4 \times \text{ПАД}$  [49]. Исходя из этой формулы, рассчитывается ПАД и калибруется пульсовая волна. Наиболее точный результат дает расчет среднего давления по числовому интегралу на основании откалиброванной пульсовой волны плечевой артерии по САД и ДАД, которые определяются с помощью сфигмоманометра. Метод калибровки прошел валидацию и показал себя достаточно точным для определения центрального АД [87].

Прибор OMRON HEM-9000AI (OMRON, Япония) использует многоэлементный аппланационный тонометр, одеваемый на запястье, для съема сигнала давления с лучевой артерии. При этом центральное давление определяется по величине позднего систолического плеча (периферическое САД) формы пульсовой волны лучевой артерии. Несмотря на повышенные показатели  $\text{cСАД}$ , рассчитываемые этим прибором, по сравнению с методом,

основанным на использовании функции преобразования, прибор рекомендован для измерения периферического САД и периферического АІх [56].

В приборе SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) для расчета показателей центрального давления в аорте используется пульсовая волна, снимаемая при помощи аппланационного тонометра в лучевой артерии, что обеспечивает большее удобство и лучшее качество измерения. Расчет центральных параметров гемодинамики (цСАД, цПАД, АІх, длительности выброса и т.д.), обеспечивается за счет валидированной генерализованной функции преобразования. При этом была подтверждена совместимость пульсовых волн и значений уровней ЦАД при неинвазивном и инвазивном измерении [58, 148].

Итак, в настоящее время для изучения упруго-эластических свойств сосудистой стенки наиболее часто используют методы оценки региональной жесткости артерий, которое количественно может быть представлено в виде СРПВ или волны отражения магистральных артерий. И хотя первая группа методов является “золотым стандартом” оценки жесткости артерий, методики основанные на контурном анализе пульсовой волны, приобретают все более широкое распространение. Это связано, во-первых, с простотой самого исследования, а во-вторых с возможностью одновременного изучения жесткости артерий и таких параметров центральной гемодинамики, как уровень цАД и АІх.

### **1.3. Взаимосвязь артериальной жесткости и параметров центральной гемодинамики с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.**

*Влияние возраста.* Практически все исследования показывают, что такой маркер артериальной жесткости как СРПВ достоверно увеличивается с возрастом [181, 107, 124, 37]. У женщин до 60 лет СРПВ достоверно ниже, чем у мужчин, однако к 60 годам показатели выравниваются [181, 107]. Зависимость параметров отраженной волны от возраста оценивается противоречиво. В ряде работ была показана положительная ассоциация АІх с

возрастом [138], но в недавнем исследовании McEniery и соавт. (2005) и Фремингемского исследования [130] получены свидетельства нелинейной связи АІх с возрастом и отсутствие существенного прироста индекса с возрастом у пожилых.

**Влияние пола.** В ряде исследований отмечены гендерные различия в параметрах центральной гемодинамики и артериальной жесткости. В частности, Krzesinski P и соавт. (2016) при оценке влияния пола на сердечно-сосудистое ремоделирование показали, что у женщин в сравнении с мужчинами отмечается большая величина цСАД, ПАД, АІх и ОПСС. Goto T и соавт. (2013) также выявили большую величину АІх у женщин и ее связь с уровнем предсердного натрийуретического пептида. Рядом авторов это объясняется меньшим ростом женщин, влиянием гормональных факторов, функцией эндотелия, размерами аорты и различиями в частоте сердечного ритма [155, 53].

**Курение.** Курение негативно влияет на показатели эластичности сосудов [93]. Так, СРПВ повышается непосредственно после выкуривания сигареты и остается повышенной еще в течение 1 – 2 часов. СРПВ и индекс жесткости стойко повышены у хронических курильщиков [116, 114], причем влияние курения на эти показатели является дозозависимым. Сходные данные приводят Failla M. и соавт. (1997), которые выявили снижение растяжимости радиальной артерии как во время курения (на 33%), так и после него (на 27%) в сравнении с исходным уровнем. Авторами был сделан вывод о том, что во время курения уменьшается растяжимость не только артерий среднего калибра, но и крупных артерий эластического типа и таким образом оказывается системное влияние на жесткость артерий.

**Влияние уровня АД.** Систолическое и пульсовое давление напрямую зависят от снижения эластичности стенок крупных артерий [102]. В целом ряде исследований показана связь повышения жесткости артериальной стенки с артериальной гипертензией [142, 176], преимущественно за счет увеличения систолического и пульсового АД [183]. Lantelme P. и соавт. (1998)

представлены свидетельства ассоциации АД с жесткостью артериальной стенки даже у пациентов с «гипертензией белого халата»

**Влияние сахарного диабета.** Повышение жесткости сосудистой стенки при сахарном диабете (СД) является следствием комбинации генетических, метаболических и гормональных изменений, причем увеличение жесткости у диабетиков развивается раньше, чем проявления ангиопатии. Гликолизирование и его конечные продукты уменьшают эластичность соединительной ткани в стенках сосудов [35, 55] и сосудистая жесткость повышается при СД 1-го и 2-го типа [104, 168], а также при нарушении толерантности к углеводам [123]. Вместе с тем в отношении молодых пациентов с СД 1-го типа получены противоречивые данные [104]. Wahlqvist M.L. и соавт (1984) изучали податливость артерий на аортально-подвздошном участке. Обнаружено снижение СРПВ у пациентов с диабетом и отрицательная её корреляция с уровнем свободных жирных кислот и инсулина. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что неинвазивное исследование податливости артерий с успехом может использоваться для оценки атеросклероза на доклинической стадии.

**Влияние липидов крови.** Рядом исследователей представлены данные о связи артериальной жесткости с гиперхолестеринемией (ГХС), в том числе при семейной ГХС [34, 192]. В то же время в исследовании Рябикова А.Н. и соавт. (2007) продемонстрирована связь ГХС с RI, но не с SI и AIx. Кроме этого отметим единичные сведения о связи показателей цАД и AIx с наличием ожирения [178], в том числе абдоминального типа [170], а также с диетическими предпочтениями пациентов [112]. Kesse-Guyot E и соавт. (2010) сообщают о позитивной корреляции СРПВ с высоким потреблением мяса и алкоголя и об отрицательной ассоциации данного показателя с потреблением витамина B6, бета-каротина и кальция.

Значительный интерес представляет исследование Mohammed M и соавт. (2013), которые оценили артериальную жесткость в трех группах пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии: без факторов риска ССЗ, с одним и

множественными факторами риска. При этом были получены следующие результаты. Оказалось, что ТКИМ была одинаковой во всех исследуемых группах. В то же время жесткость артерий прогрессивно нарастала по мере увеличения числа сердечно-сосудистых факторов риска даже после коррекции на пол и возраст. Авторы делают вывод о связи сосудистой жесткости с числом имеющихся факторов риска у пациента, а также большей чувствительности показателей жесткости артерий в сравнении с ТКИМ в оценке сосудистого ремоделирования.

Итак, имеется много сведений о взаимосвязи артериальной жесткости и СРПВ с факторами риска ССЗ. В тоже время имеется существенно меньше сведений об их взаимосвязи с АІх и параметрами центральной гемодинамики, а результаты опубликованных исследований достаточно противоречивы.

#### **1.4. Связь артериальной жесткости с суточным профилем АД**

В исследованиях, выполненных за последние 10-20 лет, неоднократно подтверждено, что показатели суточного профиля АД по сравнению с клиническим АД, измеренным традиционным методом, более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и позволяют получать дополнительную информацию по таким показателям неблагополучия, как повышенная вариабельность и нарушенный суточный ритм АД, повышенная скорость утреннего подъема АД [7, 117, 184]. В частности, больные ЭГ с недостаточным снижением АД в ночное время (нон-дипперы) и повышенной его вариабельностью в утренние и предутренние часы входят в группу высокого риска в отношении развития цереброваскулярных и ССО, а также гипертрофии ЛЖ [140].

Предполагается, что увеличение риска развития ССО у пациентов с нарушенной суточной ритмикой АД (типы: нон-диппер и найт-пиккер) может быть опосредовано повышенной жесткостью артерий и нарушением функционирования барорефлекса [60, 152]. В условиях повышения жесткости аортальной стенки вследствие увеличения СРПВ, отраженная волна



возвращается в аорту в фазу систолы, что приводит к повышению  $\Delta$ САД и  $\Delta$ ПАД. В результате повышения  $\Delta$ САД и  $\Delta$ ПАД возрастает постнагрузка на ЛЖ, а нормальное расслабление желудочков и заполнение коронарных артерий нарушается [6, 33].

Так, в исследовании Jerrard-Dunne P. и соавт. (2007), дипперы имели более низкие значения СРПВ, но не индекс аугментации. Li L.H. и соавт. (2008) приводят данные о большей величине СРПВ среди нон-дипперов. В то же время Shinohata R. и соавт. (2008) в своем исследовании не выявили взаимосвязи между суточным профилем АД и аортальной жесткостью, но выявили наличие ассоциации с АІх у лиц до 60 лет.

Известно, что в формирование суточного ритма АД вовлечен ряд нейрогуморальных механизмов, которые являются регуляторами сердечно-сосудистой системы и детерминированы фазами сна и пробуждения. Так, аргинин, вазопрессин, соматотропин, инсулин, стероидные гормоны и их метаболиты, адreno-кортикотропный гормон, эндогенные опиаты и простагландин E2 имеют 24-часовую циркадность (Portaluppi F. et al., 1997). Несомненна роль нервной регуляции (влияние центральной нервной системы, барорецепторный рефлекс) в этом процессе. В частности, Conway J. и соавт. (1983) показали, что ночное снижение АД сопряжено с изменением барорецепторной чувствительности. Ранее продемонстрирована депрессия реакции LF-тренда спектра ЧСС у лиц с недостаточным снижением АД в ночное время при проведении ортостатической пробы, что трактовалось как проявление прогрессирующей барорефлекторной недостаточности [19]. Вальдман А.В. и соавт. (1998) полагают, что одним из механизмов снижения чувствительности барорефлекса у больных ЭГ может быть уменьшение растяжимости стенки аорты и нарушения физиологических взаимоотношений между барорецепторами и сосудистой стенкой.

Итак, к настоящему времени опубликованы единичные исследования посвященные взаимосвязи суточного профиля АД с артериальной жесткостью и параметрами центральной гемодинамики, а их результаты достаточно

противоречивы, что диктует необходимость продолжения исследования в данном направлении.

### **1.5. Связь жесткости артерий с ремоделированием миокарда и дисфункцией левого желудочка.**

Как было отмечено выше жесткость артерий и связанный с ней уровень цАД, в первую очередь цСАД и цПАД в большей степени, чем периферическое АД определяет постнагрузку на ЛЖ и тесно коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ, независимо от возраста и уровня среднего АД [159]. Эти же авторы сообщают о тесной взаимосвязи уровня САД в сонной артерии с толщиной стенки ЛЖ [157].

Bouthier J.D. и соавт. (1985) проанализировали зависимость между СРПВ на каротидно-феморальном сегменте и такими показателями эхокардиографии (ЭхоКГ) как отношение конечно-диастолического размера (КДР)/конечно-систолическому размеру (КСР), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, размеры полости ЛЖ у пациентов с ЭГ и без нее. Согласно полученным данным была выявлена достоверная прямая корреляционная связь между СРПВкф и отношением КДР/КСР и обратная – с ФВ ЛЖ. В более поздних исследованиях несколькими авторами также была обнаружена взаимосвязь аортальной растяжимости и структурно-функциональным состоянием ЛЖ в различных популяциях людей [121, 153, 66, 75].

За последние десятилетия наблюдается устойчивое повсеместное увеличение частоты развития ХСН с сохранной ФВ, в основе которой лежит нарушение релаксации миокарда ЛЖ. По некоторым данным её распространенность достигает 74% среди всех больных с ХСН [180]. Такой рост частоты развития ХСН с сохранной ФВ может быть связан с улучшением качества диагностики, успехами в лечении ХСН со сниженной ФВ, а также с увеличением продолжительности жизни [5, 149, 115], о чем косвенно свидетельствует заметное преобладание в этой группе пожилых пациентов [1, 200]. Показано, что диастолическая ХСН и диастолическая дисфункция (ДД)

ЛЖ имеют самостоятельное прогностическое значение [31], поскольку ее прогрессирование сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 80% [36].

Патогенез развития диастолических нарушений очень сложен и гетерогенен при различной патологии, однако общими механизмами ДД ЛЖ являются нарушение активной релаксации в фазу изоволюмического расслабления и снижение пассивной растяжимости миокарда [105]. Поэтому к основным факторам, способствующим развитию ДД ЛЖ относят фиброз миокарда, гипертрофические изменения кардиомиоцитов, ишемию и возрастание постнагрузки при АГ [28, 57]. Важное значение в патогенезе ДД ЛЖ могут играть изменения эластических свойств не только сердца, но и сосудов, которые прогрессируют с возрастом [167].

В ряде исследований приводятся данные о большей частоте диастолических нарушений и развития ХСН с сохранной ФВ у женщин [120]. Это связано, как полагают авторы, с жесткостью сосудистой стенки и особенностью формирования отраженных пульсовых волн у женщин [180, 111, 167]. В частности, приводятся данные о более высоком АІх и величине отраженного давления у женщин [124, 191]. В других исследованиях большая роль в формировании ДД ЛЖ отводится артериальной ригидности, а не величине отраженной волны [167]. Сообщается о возможных различиях во влиянии ряда параметров артериальной жесткости у нормотензивных пациентов и больных АГ [89]. Учитывая зависимость показателей жесткости артерий от возраста [161], а также неоднородность данных по данной проблеме можно предположить, что влияние сосудистой жесткости на формирование ДД ЛЖ у больных ЭГ может иметь достаточно сложные поло-возрастные особенности.

В частности, Krzesinski P. и соавт. (2015) показали, что центральные уровни АД и АІх были связаны с наличием ДД ЛЖ у женщин, но не у мужчин. Санера М. и соавт. (2014) выявили более выраженные нарушения диастолической функции у женщин по сравнению с мужчинами и показали, что

величина  $A_{Ix}$  связана со снижением показателя  $E/A$  (соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков) как у мужчин, так и у женщин. Однако при этом авторами было отмечено, что подобная закономерность характерна только для нормотензивных пациентов, но не для больных ЭГ. Goto T и соавт. (2013) также выявили большую величину  $A_{Ix}$  у женщин и ее связь с уровнем предсердного натрийуретического пептида и ДД ЛЖ, что позволило авторам предположить влияние аугментационной волны на риск развития ХСН с сохранной ФВ у пожилых женщин.

Итак, большинство авторов сходны во мнении о существенном влиянии повышенной жесткости и параметров отраженной волны на выраженность миокардиального ремоделирования и риск развития диастолических нарушений ЛЖ. В то же время многими исследователями указывается на достаточно сложные поло-возрастные особенности влияния сосудистой жесткости и аугментационного давления на формирование ДД миокарда.

### **1.6. Связь артериальной жесткости с ремоделированием сосудов.**

Согласно современным представлениям при наличии ремоделирования сосудов и субклинического атеросклероза чаще диагностируют КБС, ИМ, мозговой инсульт и другие ССО, особенно у больных АГ [137, 151]. Приводятся данные о том, что асимптомное поражение каротидных артерий ассоциируется с повышением риска инсульта как в пожилом, так и в молодом возрасте [41, 74]. В недавно выполненном систематическом обзоре был сделан вывод, что скрининговое исследование сонных артерий может иметь дополнительное прогностическое значение в стратификации риска у бессимптомных пациентов [150]. Исходя из этого экспертами ЕОК/ЕОАГ (2013) утолщение комплекса интима-медиа  $> 0,9$  мм или наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) рассматривается как проявление бессимптомного поражения органа-мишени – сосудов.

За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности определения жесткости артериальной стенки

как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование. Приводятся данные о высокой степени корреляции между наличием атеросклеротического поражения сосудов и жесткостью крупных (эластических) артерий [101, 186, 131].

В частности, Mitu F. и соавт. (2013), обследовав группу из 68 пациентов с метаболическим синдромом без явной сердечно-сосудистой патологии, сообщают о более высокой СРПВкф и цСАД у пациентов с каротидным атеросклерозом и о связи этих показателей с ТКИМ каротидных артерий.

В исследованиях Recio-Rodriguez J.I. и соавт. (2012) проведено изучение взаимосвязи выраженности абдоминального ожирения с ТКИМ и СРПВкф среди больных АГ и сахарным диабетом. При этом была выявлена ассоциация ТКИМ с величиной СРПВкф.

По данным Козлова С.Г. и соавт. (2013) ригидность магистральных артерий, оцененная по СРПВ у больных КБС ассоциировалась не только с наличием, но выраженностью каротидного и коронарного атеросклероза.

Значительный интерес представляет исследование Selwaness M. и соавт. (2014). Авторы, измерив СРПВ и проведя МРТ сонных артерий у 1059 пациентов с каротидным атеросклерозом, пришли к заключению, что СРПВ повышается не только при множественном атеросклеротическом поражении сосудов, но и связана с кровоизлияниями в бляшку и её кальцификацией.

В то же время Koivistoinen T. И. соавт. (2012) обследовав популяцию, состоящую из 1754 молодых лиц и 336 пожилых людей, пришли к довольно интересному заключению. Авторами была обнаружена взаимосвязь между СРПВ и ТКИМ среди пожилых пациентов, тогда как среди молодой популяции подобной взаимосвязи выявлено не было.

Если к настоящему времени связь атеросклеротического поражения сонных и других магистральных артерий со СРПВ достаточно очевидна и подтверждена во многих исследованиях, то работы по ассоциации величины АІх с атеросклерозом являются единичными. В качестве подобного исследования приведем данные Rosenbaum D. и соавт. (2013), которые,

обследовав пациентов без ССЗ, но с наличием факторов риска в рамках первичной профилактики установили, что величина АІх значимо коррелирует с ТКИМ и наличием каротидного атеросклероза независимо от пола респондентов.

Итак, проведенные к настоящему времени исследования свидетельствуют о наличии тесной корреляции между величиной СРПВ и атеросклеротическим поражением сосудов. При этом предполагается наличие подобной взаимосвязи с величиной АІх, однако сведения по данному вопросу фрагментарны.

### **Резюме.**

Основу борьбы с ССЗ составляет концепция высокого риска их развития, которая направлена на выявление лиц с высокой вероятностью развития заболеваний системы кровообращения с последующим осуществлением в этих группах профилактических мероприятий. Стратификация риска, основанная на системе SCORE или Фрамингемской школе, дает лишь приблизительную оценку риска, так как не у всех людей, подвергшихся воздействию ФР ССЗ, происходит их одинаковая реализация. Наибольшее значение имеет определение интегральных показателей сердечно-сосудистого риска, которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на человека в течение жизни и могут быть отражены в количественном выражении. К таким субклиническим маркерам сердечно-сосудистого риска относят повышение жесткости артериальных сосудов и аугментация центрального аортального давления.

К настоящему времени убедительно продемонстрирована взаимосвязь жесткости сосудистой стенки, оцененной по СРПВ, с сердечно-сосудистой заболеваемостью, включая такие клинические исходы как ИМ, ХСН, инсульт, ХПН. В ряде исследований продемонстрировано наличие ассоциации между повышением жесткости магистральных артерий и наличием и выраженностью каротидного и коронарного атеросклероза.

В последние годы растет интерес к методикам контурного анализа пульсовой волны поскольку при их использовании возможно не только определить жесткость сосудистого русла, но и исследовать такие параметры центральной гемодинамики как  $\Delta A_D$  и аугментационный индекс, которые могут иметь самостоятельное значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и по-другому реагируют на антигипертензивные препараты, чем АД, измеренное традиционным методом. Проведенные исследования показали, что показатели  $\Delta A_D$  (систолического и пульсового) определяют интегральную постнагрузку на ЛЖ и прямо ассоциированы с риском развития ССО. В то же время трактовка значения  $A_Ix$  не столь однозначна, а данные о его влиянии на прогноз и развитие осложнений противоречивы. До конца не исследована роль  $A_Ix$  в ремоделировании сердечной мышцы и сосудистого русла, фрагментированными являются данные о взаимосвязи с другими показателями неблагоприятного исхода, включая нарушение суточного профиля АД. Это послужило основанием для утверждения экспертов о том что «...прежде чем рекомендовать широкое клиническое применение индекса усиления, необходимы дополнительные исследования» (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension).

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Контингент обследованных и общая характеристика работы**

Для выполнения поставленных в работе цели и задач были обследованы 155 пациентов, обратившихся в амбулаторном порядке в консультативно-диагностическое отделение и в отделение артериальной гипертензии Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при МЗ КР за 2012-2014 годы. Возраст больных колебался от 30 до 70 лет (средний возраст составил  $56,1 \pm 8,2$  лет). Из числа обследованных нами 155 пациентов мужчин было 78 (50,3 %), а женщин 77 (49,7 %). Диагноз ЭГ устанавливался на

основании комплекса клинико-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ и МОАГ (1999).

Из исследования были исключены пациенты со вторичными формами АГ, нарушениями ритма и проводимости высоких градации, пациенты перенесшие острый коронарный синдром в течение 6 месяцев до включения в исследование, пациенты с сердечной недостаточностью (ФК I-IV (NYHA)), имеющие клинические и лабораторные признаки печеночной или почечной недостаточности выше 3А стадии, хронические вирусные и бактериальные инфекции, а также онкологические заболевания и сахарный диабет.

Среди обследованных пациентов уровень САД составил  $161,4 \pm 23,3$  мм рт.ст., ДАД –  $97,9 \pm 12,6$  мм рт.ст. Ожирение – у 80 (51,6%) больных, курили – 38 (24,5%) больных. КБС диагностирована у 66 (42%) пациентов, каротидный атеросклероз – у 120 (77,4%) обследованных.

На момент включения в исследование пациенты не получали регулярной антигипертензивной терапии в течение не менее 2 недель.

Для решения основных аналитических задач исследования, все пациенты были разделены на группы: 1) в зависимости от наличия и выраженности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска; 2) в зависимости от показателей суточного мониторирования артериального давления; 3) в зависимости от структурно-функционального состояния магистральных артерий и 4) в зависимости от наличия гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка.

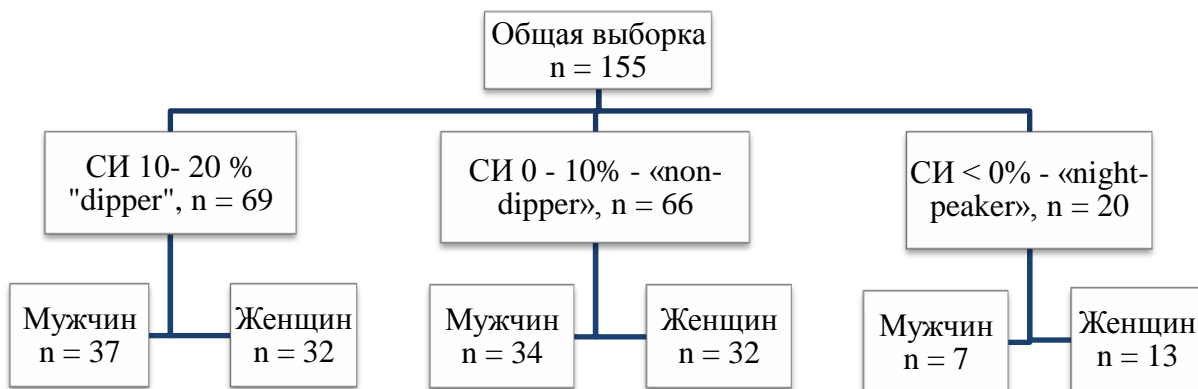
Для решения первой задачи - изучение взаимосвязи традиционных СС факторов риска с показателями жесткости артерий и параметров центральной гемодинамики нами было попеременно использовано 2 метода: 1) корреляционный метод и 2) деление общей выборки на наличие и отсутствие какого-либо фактора риска. Учитывая, что имеются гендерные различия в показателях жесткости, анализ показателей жесткости и параметров центральной гемодинамики изучалась как в целом по группе, так и отдельно для мужчин и женщин.



Для решения второй задачи, учитывая важную прогностическую роль степени ночного снижения АД, все пациенты по результатам суточного мониторирования АД были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с СИ 10-20% - «dipper» (n = 69, 37 мужчин 32 женщин, средний возраст – 56,1±6,5 лет). Во вторую группу – с СИ 0 - 10% - «non-dipper» (n = 66, 34 мужчин 32 женщин, средний возраст – 56,1±6,4 лет), в третью – с СИ < 0% - «night-peaker» (n = 20, 7 мужчин и 13 женщин, средний возраст – 56,4±6,3 лет). Далее каждая группа разделена на 2 подгруппы в зависимости от пола (Схема 2.1).

Для решения третьей задачи все пациенты разделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия атеросклеротического поражения сонных артерий: 1-я группа без атеросклеротического поражения сонных артерий (n=35, 21 мужчин 14 женщин, средний возраст – 55,9±6,6 лет), 2-я группа – с атеросклеротическим поражением сонных артерий (n=120, 57 мужчин, 63 женщин, средний возраст – 56,1±6,5 лет) (Схема 2.2).

Для решения четвертой задачи изучение взаимосвязи сосудистой жесткости с ГЛЖ и диастолической функцией ЛЖ. Все пациенты в зависимости от наличия/отсутствия ГЛЖ разделены на две группы: первая группа с наличием ГЛЖ (n=66, 30 мужчин 36 женщин, средний возраст – 56,1±6,5 лет), вторая группа с отсутствием ГЛЖ (n=89, 48 мужчин 41 женщин, средний возраст – 56,1±6,4 лет), а также каждая группа в последующем разделена на 2 подгруппы женщины и мужчины (Схема 2.3).



Примечание: СИ – суточный индекс.

Схема 2.1 Дизайн исследования при изучении взаимосвязи показателей жесткости артерий и центральной гемодинамики с суточным профилем артериального давления.



Примечание: АС – атеросклероз.

Схема 2.2 Дизайн исследования при изучении взаимосвязи показателей жесткости артерий и центральной гемодинамики со структурно-функциональными изменениями сонных артерий.



Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Схема 2.3 Дизайн исследования при изучении взаимосвязи показателей жесткости артерий и центральной гемодинамики с наличием гипертрофии левого желудочка.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова и Кыргызско - Российского Славянского университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1. Клинико-биохимические исследования.

Всем больным были проведены измерения роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), АД и ЧСС, уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови и расчет его почечного клиренса, уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеида высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ).

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра в положении пациента сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления [30]. Для определения индекса и наличия избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах с последующим расчетом индекса массы

тела по Кетле:  $\text{вес(кг)}/\text{рост(м}^2\text{)}$ . Для выявления лиц с абдоминальным ожирением производилось измерение ОТ на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

Кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-ти часового ночного перерыва между приемами пищи. Содержание глюкозы, креатинина, ОХ, ТГ и ЛПВП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA («Beckman», США). При этом концентрация ЛПНП вычислялась по формуле Friedewald (1972):  $\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2) - \text{ЛПВП}$ .

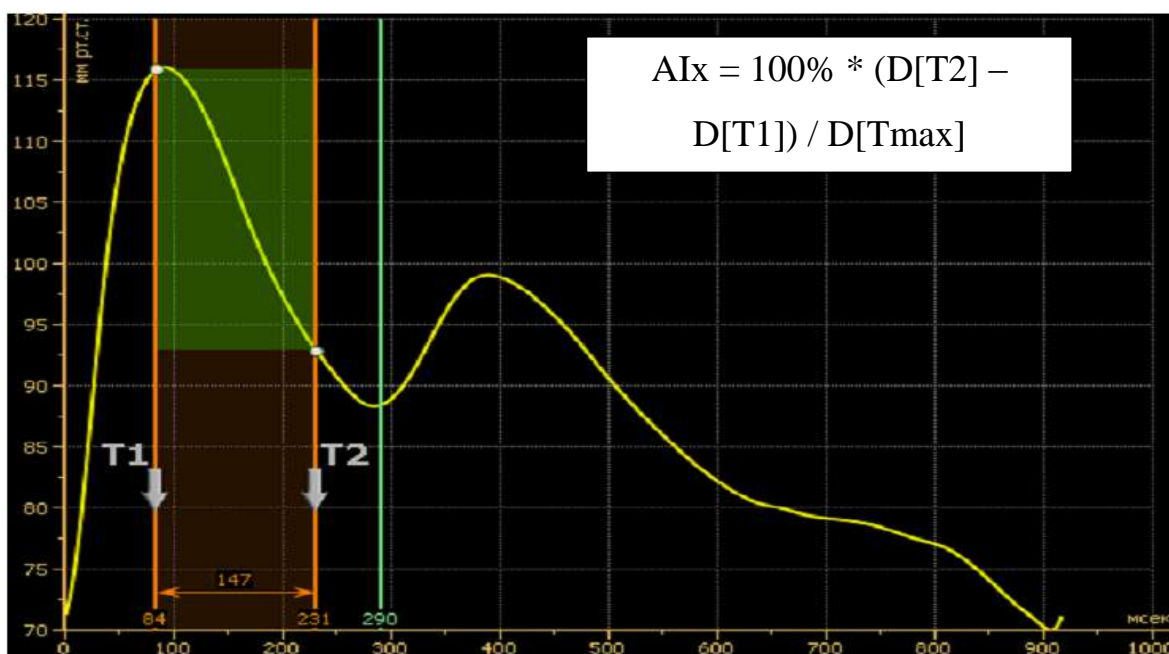
### **2.2.2. Контурный анализ пульсовой волны**

Для оценки структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов и параметров центральной гемодинамики использован метод фотоплетизмографии – аппаратно-программный комплекс «Ангиоскан-01» («Ангиоскан», Россия). Исследование проводилось в утренние часы, строго натощак, пациенты не курили и не употребляли кофе перед процедурой. Анализ проводился в тихом, затемненном помещении, при температуре 20-22°C. При проведении исследования пациенты находились в положении сидя, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Датчики аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжета манометра располагалась на правом предплечье на уровне сердца.

В основе работы аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» заложена регистрация пульсовой волны объема с помощью оптического датчика, установленного на концевой фаланге пальца руки, состоящий из светодиода и детектора. Для регистрации сигнала используется светодиод, работающий в ближней инфракрасной области спектра, что позволяет фотонам проходить через всю толщу концевой фаланги пальца. Концевая фаланга пальца имеет большое число мелких артерий и артериол. С помощью

оптического детектора происходит регистрация пульсовых волн объема. При каждом сокращении левого желудочка, кровь достигает концевой фаланги, где установлен датчик. При этом оптическая плотность просвечиваемого участка пальца возрастает. Динамика изменений оптической плотности и формирует исходный сигнал пульсовой волны объема. При автоматическом контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие нижеуказанные показатели.

AIx - Индекс аугментации (Augmentation Index или индекс превышения или индекс изменения или индекс увеличения). Используется как мера разности давлений в средней и поздней систоле. Периферический индекс увеличения оценивается по степени кровенаполнения капилляров пальца в характерных точках фотоплетизмограммы. Эти точки (T1, T2 - средняя, поздняя систола) принято ассоциировать с максимумом прямой волны кровенаполнения брюшного отдела аорты и максимумом отраженной от нижней части тела составляющей этой волны. Значение AIx представляет собой отношение разности кровенаполнений периферийных капилляров в поздней и средней систоле к амплитуде пульсовой волны. Выражается в процентах (Рис. 2.1).



Примечание: AIx – аугментационный индекс, D[Tn] – значение данных в момент n.

Рис. 2.1 Вычисление аугментационного индекса.

AIx существенно зависит от частоты пульса. Для получения сравнимых значений используют расчетный индекс аугментации AIx75, - значение AIx приведенное к пульсу 75 ударов в минуту. AIx при росте числа сердечных сокращений (ЧСС) на 10 ударов, в среднем, уменьшается 5%. Это соотношение используется для пересчета AIx в AIx75.

SI (индекс жесткости) - позволяет оценивать вязко-эластичные свойства крупных проводящих артерий и в первую очередь аорты. Оценка данного показателя основана на определении временного интервала между ранней (прямая) и поздней (отраженная) систолическими волнами. Для этого проводится процедура преобразования исходного сигнала пульсовой волны, позволяющая получить ее более высокочастотные составляющие. На преобразованной кривой можно отчетливо видеть две волны. Для определения SI находится временной интервал (T) между максимумами этих волн. После чего рассчитывается длина пути прохождения пульсовой волны (L) от сердца до места отражения волны, исходя из данных о росте испытуемого.  $SI (м/с) = L(м)/T(с)$  (Рис. 2.2).

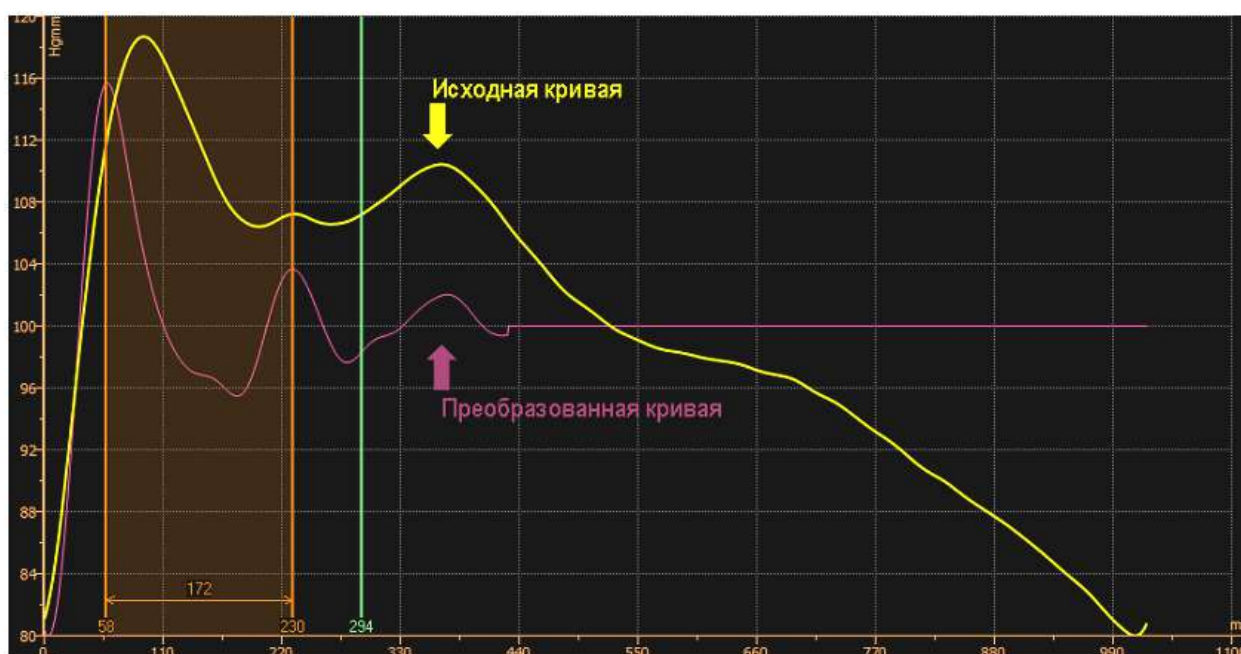


Рис. 2.2 Определение индекса жесткости (объяснения описаны выше в тексте).

Физиологический смысл этого индекса заключается в оценке жесткости аорты по скорости прохождения пульсовой волны по аорте - от ее

проксимального отдела до места отражения. При сохраненной эластичности аорты SI колеблется в пределах от 5 до 8 м/с, а в случаях потери эластичности стенки аорты SI может достигать 14 м/с. Величина SI сильно зависит от возраста пациента, так как у пожилых пациентов снижается количество эластина в стенке аорты. Также на этот параметр оказывает большое влияние величина артериального давления. При высоком артериальном давлении SI возрастает.

RI (индекс резистентности) позволяет получить представление о величине поздней систолической волны. Для этого измеряются амплитуды ранней и поздней систолических волн и рассчитывается отношение амплитуды поздней систолической волны к амплитуде ранней, выраженное в процентах.  $RI (\%) = b/a$  (Рис. 2.3).

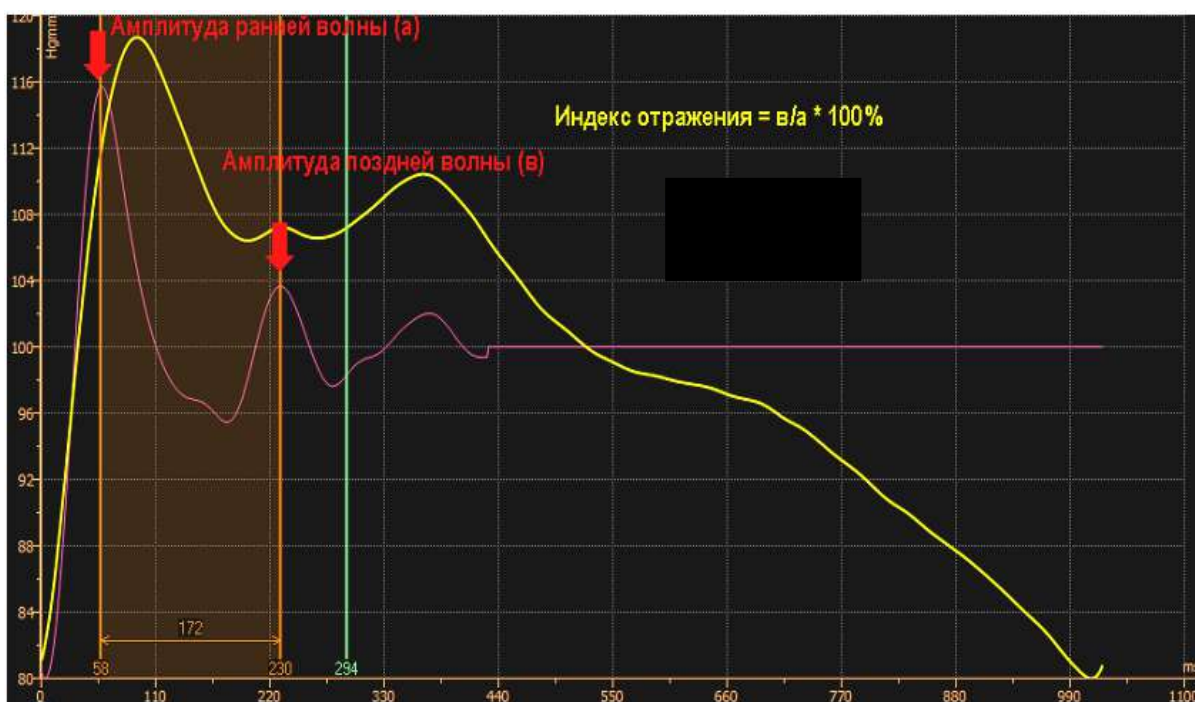


Рис. 2.3 Измерение индекса резистентности (объяснения описаны выше в тексте).

Физиологический смысл RI заключается в получении информации о тоне мелких резистивных артерий. В случаях высокого тона амплитуда поздней волны составляет 50 и более процентов от амплитуды ранней волны. Нормальная величина RI не превышает 30%. Этот параметр контурного анализа не зависит от возраста испытуемого. Рост RI наблюдается при повышении

активности симпатической нервной системы. Выраженное снижение RI отмечается при проведении нитроглицериновой пробы.

SPa расчетный показатель, оценивающий величину систолического давления в проксимальном отделе аорты.

### **2.2.3. Дуплексное сканирование сонных артерий**

Состояние сонных артерий исследовалось на ультразвуковом сканере Sequoia-512, («Acuson», США). Общую сонную артерию сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 мГц, изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью видеоманитофона Sony-SVNS. При дуплексном сканировании каротидного бассейна исследовались бифуркация брахиоцефального ствола, дистальный, средний и проксимальный отделы общей сонной артерии (ОСА), бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней сонной артерии и наружной сонной артерии с обеих сторон.

ТКИМ измерялась в средней трети по задней стенке ОСА в местах, свободных от АСБ, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией.

При наличии атеросклеротического поражения максимальная ТКИМ составляла поперечный размер АСБ, ТКИМ и липидные депозиты. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. Утолщение ТКИМ признавали при его локальном увеличении  $\geq 0,9$  мм. О наличии АСБ при ТКИМ  $> 1,5$  мм или локальное утолщение ТКИМ на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТКИМ в прилежащем участке сонной артерии (ЕОК/ЕОАГ, 2013). Степень стенозирования сосуда определялась исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру «референтного» сегмента сосуда, в качестве которого выступал предполагаемый/должный диаметр сонной артерии на уровне максимального сужения (использовались критерии рандомизированного исследования European Carotid Trialists (ECST), 1991).



#### 2.2.4. Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sequoia-512 («Acuson», США) в положении больного на спине и на левом боку. Сканирование сердца проводилось с помощью конвексного широкополосного датчика с диапазоном излучаемых частот 2,5-7 мГц. Визуализация сердца проводилась в стандартных кардиальных позициях: из парастернального доступа по длинной и короткой осям сердца; из верхушечного доступа оценивалась четырехкамерная и двухкамерные позиции. Изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью видеомэгнитофона Sony-SVNS. Сканирование в В-режиме проводилось из парастернального доступа по длинной оси, после чего в М-режиме в срезе перпендикулярном к задней стенке ЛЖ оценивались КДР и КСР полости ЛЖ, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, толщину задней стенки (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Систолическая функция ЛЖ оценивалась по методу Teichholz (1976) при отсутствии зон гипокинеза. Масса миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывалась по формуле, предложенной Devereux и Reichek (1977). Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ определялся отношением ММ к площади поверхности тела. Наличие гипертрофии ЛЖ признавалось в случае, если ЗСЛЖ и/или МЖП составляла 12 мм и более, а величина ИММ равнялась или превышала 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> у женщин (ЕОК/ЕОАГ, 2013).

О состоянии диастолической функции ЛЖ судили по трансмитральному кровотоку в четырехкамерной позиции с помощью импульсно-волнового доплера (доплерэхокардиографическая приставка Sequoia - 512, фирмы «Acuson» (США)). Рассчитывали следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения – пик E; максимальную скорость позднего диастолического наполнения – пик A; соотношение скоростей трансмитрального кровотока (E/A); переднезадний размер левого предсердия (ЛП); время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИР), время замедления раннего диастолического наполнения (DT). В позиции

по короткой оси проводилось доплерографическое измерение среднего легочного артериального давления в мм ртутного столба.

### **2.2.5. Мониторирование АД и частоты пульса**

Мониторирование АД и частоты пульса в течение 24-х часов проводилось с помощью амбулаторного аппарата “BTL-08 ABPM” (фирмы “BTL Industries Ltd”, Великобритания). Уровни АД и частоты пульса измерялись каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут в ночное время. Результаты мониторингов подвергались компьютерной обработке. Оценивались среднесуточные величины систолического, диастолического, пульсового и среднего АД, суточный индекс (степень снижения АД в ночное время), временной индекс (доля измерений от общего их количества за сутки, при которых значение АД превышало норму), вариабельность АД и скорость утреннего подъема АД. Поскольку степень ночного снижения АД чрезвычайно чувствительна к качеству ночного сна для повышения значимости данного показателя при его расчете использовали метод «узкого окна» [69]. Так, «ночное время» было определено с 0 до 6 часов, то есть в период, когда пациенты определенно спали.

### **2.3 Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$  при нормальном распределении признака и в виде  $Me$  (25 и 75 процентиля) – при ассиметричном распределении. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. При множественных сравнениях использовались критерии Крускала-Уолиса и дисперсионный анализ с вычислением коэффициента F и последующим post-hoc анализом. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного

анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). В последующем для выявленных таким методом риск-факторов оценивалась сила их влияния на развитие атеросклероза с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% или 99% доверительного интервала (ДИ). Кроме этого проводился анализ их чувствительности и специфичности, а также прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста. Для оценки значимости показателей артериальной жесткости в развитии осложнений ЭГ применялся многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Различия считались достоверными при достижении вероятности  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **3.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.**

Как отмечалось в главе «Материал и методы» в исследование было включено 155 пациентов с ЭГ в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст -  $56,0 \pm 8,0$  лет). Среди них 78 мужчин и 77 женщин. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в аспекте гендерных различий в табл. 3.1.

Как из нее следует, мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту 57 (48 ; 61) и 57 (54 ; 62) соответственно,  $p > 0,05$ ), уровню САД [160 (140 ; 180) мм рт.ст. и 160 (140 ; 180) мм рт.ст. соответственно,  $p > 0,05$ ], ДАД [100 (90 ; 110) мм рт.ст. и 100 (90 ; 100) соответственно,  $p > 0,05$ ], ИМТ [29,7 (27,3 ; 37,2)  $\text{кг}/\text{м}^2$  и 30 (28 ; 34,5)  $\text{кг}/\text{м}^2$  соответственно,  $p > 0,05$ ], ОТ ( $100,64 \pm 9,91$  см и  $97,69 \pm 11,56$  см соответственно,  $p > 0,05$ ), уровню сахара [5,21 (4,83 ; 5,61) ммоль/л и 5,21 (4,7 ; 5,73) ммоль/л) соответственно,  $p > 0,05$ ], уровню ОХ ( $4,83 \pm 1,10$  ммоль/л и  $5,14 \pm 1,11$  ммоль/л соответственно,  $p > 0,05$ ), а также по уровню ХС-ЛПВП [1,1 (0,9 ; 1,3) ммоль/л и 1,2 (1,0 ; 1,4) ммоль/л

соответственно  $p < 0,05$ ]. По уровню ХС-ЛПНП и ТГ существенных гендерных различий не отмечалось ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.1).

Таблица 3.1 - Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Женщины, n = 77 (49,7%)	Мужчины, n = 78 (50,3%)	p
Возраст*, лет	57 (54 ; 62)	57 (48 ; 61)	нд
ИМТ*, кг/м <sup>2</sup>	30 (28 ; 34,5)	29,7 (27,3 ; 37,2)	нд
ОТ <sup>‡</sup> , см	97,7±11,6	100,6±9,9	нд
САД*, мм рт. ст.	160 (140 ; 180)	160 (140 ; 180)	нд
ДАД*, мм рт. ст.	100 (90 ; 100)	100 (90 ; 110)	нд
ОХ <sup>‡</sup> , ммоль/л	5,14±1,11	4,83±1,10	нд
ТГ*, ммоль/л	1,5 (1,16 ; 2,11)	1,46 (1,07 ; 2,03)	нд
ЛПВП*, ммоль/л	1,2 (1,0 ; 1,4)	1,1 (0,9 ; 1,3)	нд
ЛПНП <sup>‡</sup> , ммоль/л	3,08±0,91	2,94±0,86	нд
Креатинин*, мкмоль/л	81 (75 ; 89)	95 (81 ; 106)	< 0,001
рСКФ*, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	73 (63 ; 93)	82 (70 ; 98)	< 0,001
Сахар*, ммоль/л	5,21 (4,7 ; 5,73)	5,21 (4,83 ; 5,61)	нд
Курение в настоящем, n (%)	3 (1,9%)	35 (22,6%)	<0,05
Курение в анамнезе, n (%)	0 (0%)	11 (7,1%)	<0,05

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ от 2011 года; p – достоверность различий между группами; нд – различия недостоверны; \* – данные представлены как медиана (25%;75%); ‡ – данные представлены как  $M \pm \delta$ .

В то же время мужчины имели более высокий уровень креатинина сыворотки крови и рСКФ [95 (81 ; 106) мкмоль/л против 81 (75 ; 89) мкмоль/л у женщин,  $p < 0,001$ ] и [82 (70 ; 98) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> против 73 (63 ; 93) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у женщин,  $p < 0,001$ ], а также существенно чаще курили (22,6% против 1,9%,  $p < 0,05$ ).

При анализе данных по частоте встречаемости сердечно – сосудистой патологии оказалось, что сопутствующей стенокардией напряжения страдали

66 пациентов (43%). Атеросклероз сонных артерий выявлен у 120 больных (77,4%), 75 пациентов (48%) перенесли в прошлом ишемический инсульт. Хроническую болезнь почек 3а стадии и выше имели 25 больных (16,1%). При этом существенных гендерных различий по частоте встречаемости атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии среди обследованных нами больных выявлено не было ( $p>0,05$ ) (табл. 3.2).

Таблица 3.2 - Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии среди обследованных больных эссенциальной гипертензией (n, %).

Сопутствующая патология	Частота встречаемости			p
	Общее	Женщины n = 77 (49,7%)	Мужчины n = 78 (50,3%)	
Стенокардия напряжения, n, (%)	66(43%)	30 (39%)	36 (46,2%)	нд
ФК I и II, n, (%)	47 (30%)	21 (27,2%)	26 (33,3%)	нд
ФК III, n, (%)	19 (12,2%)	10 (12,9%)	9 (11,5 %)	нд
ХБП 3а стадия и выше	25 (16,1%)	14 (18,1%)	11 (14,1%)	нд
Атеросклероз сонных артерий, n, (%)	120 (77,4%)	63 (81,8%)	57 (73,1%)	нд
Ишемический инсульт, n, (%)	75 (48%)	37 (48,1%)	38 (48,7%)	нд

Примечания: ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; p – достоверность различий между группами; нд – различия недостоверны.

### **3.2. Взаимосвязь сердечно-сосудистых факторов риска с жесткостью артерий и параметрами центральной гемодинамики.**

Первым этапом нашей работы было изучение взаимосвязи показателей сосудистой жесткости и АІх с традиционными факторами риска ССЗ.

*Гендерные различия.* В нашем исследовании у женщин величина АІх, составив  $23,5 \pm 11,3\%$ , оказалась достоверно выше, чем у мужчин ( $13,9 \pm 14,7\%$ ,

$p < 0,001$ ). Сходные данные получены в отношении показателя  $AIx75$  (табл. 3.3). По величине  $SI$  и  $RI$  существенных гендерных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Поскольку имелись гендерные различия в показателях жесткости и  $AIx$ , в дальнейшем взаимосвязь показателей жесткости с факторами риска рассматривались как в целом группе, так и отдельно среди мужчин и женщин.

Таблица 3.3 - Гендерные различия показателей сосудистой жесткости у больных эссенциальной гипертензией

Параметр	Мужчины	Женщины	p
$AIx75, \%$	$10,1 \pm 11,3$	$19,8 \pm 9,0$	$< 0,001$
$AIx, \%$	$13,9 \pm 14,7$	$23,5 \pm 11,3$	$< 0,001$

Примечания -  $AIx$  – аугментационный индекс;  $AIx75$  - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин; p – достоверность различий между группами; нд – различия недостоверны.

*Возраст.* Для изучения взаимосвязи возраста с аугментационным индексом и жесткостью сосудов все пациенты были разделены на 3 группы: 1-ая группа - возраст до 44 лет, 2-ая группа - 45 – 59 лет и 3-я группа - старше 60 лет.

При этом было выявлено повышение аугментационных индексов ( $AIx75$ ,  $AIx$ ) с возрастом. Так, у больных в возрасте до 44 лет данный показатель составил  $11,0 \pm 15,6\%$ , в группе больных 45-59 лет –  $19,1 \pm 11,8\%$ , старше 60 лет –  $23,4 \pm 13,0\%$  ( $p < 0,005-0,001$ ), т.е. наблюдался почти линейный рост индекса усиления по мере увеличения возраста исследуемых. Сходная тенденция, хотя и менее выраженная, отмечалась в отношении показателя  $AIx75$ . Величина  $SI$  также имела тенденцию к увеличению с возрастом, однако данная закономерность была менее выраженной (рис. 3.1).

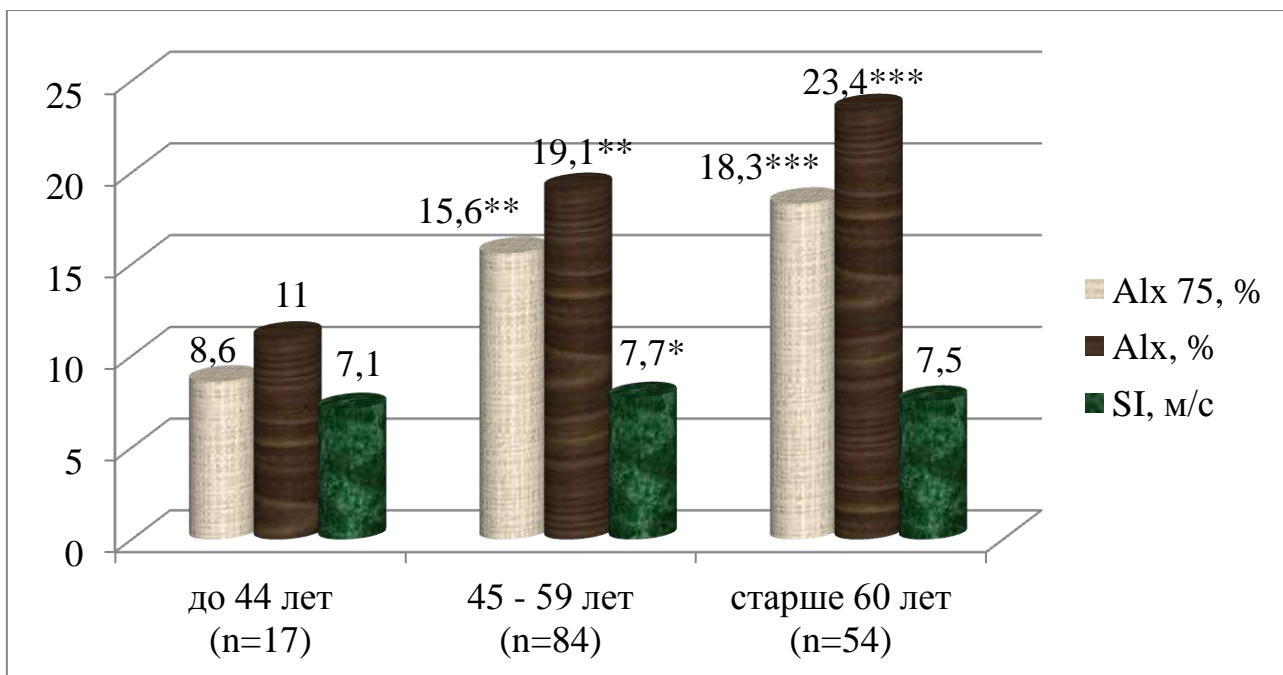


Рис. 3.1. Ассоциация возраста с показателями центральной гемодинамики и артериальной жесткости.

Примечания: \*  $p < 0,02$ ; \*\*  $p < 0,005$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с первой группой; SI – индекс жесткости; AIx – аугментационный индекс; AIx75 – индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин.

Следует отметить, что выявленная закономерность была более характерна для мужчин, но не для женщин.

Как следует из данных, представленных на рис. 3.2, зависимость величины AIx от возраста среди мужчин-гипертоников описывалась следующей закономерностью:  $AIx = -16,6 + 0,55 * \text{возраст}$ , т.е. при увеличении возраста на каждое десятилетие показатель AIx увеличивался на 5,5%. Сходные данные были получены в отношении показателя AIx75, зависимость которого от возраста описывалась закономерностью:  $AIx = -13,8 + 0,44 * \text{возраст}$ .

Для женщин корреляция данных показателей с возрастом составила  $r = 0,12$  и  $r = 0,19$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Значимых ассоциаций возраста с показателями Spa, SI и RI как среди мужчин, так и среди женщин нами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

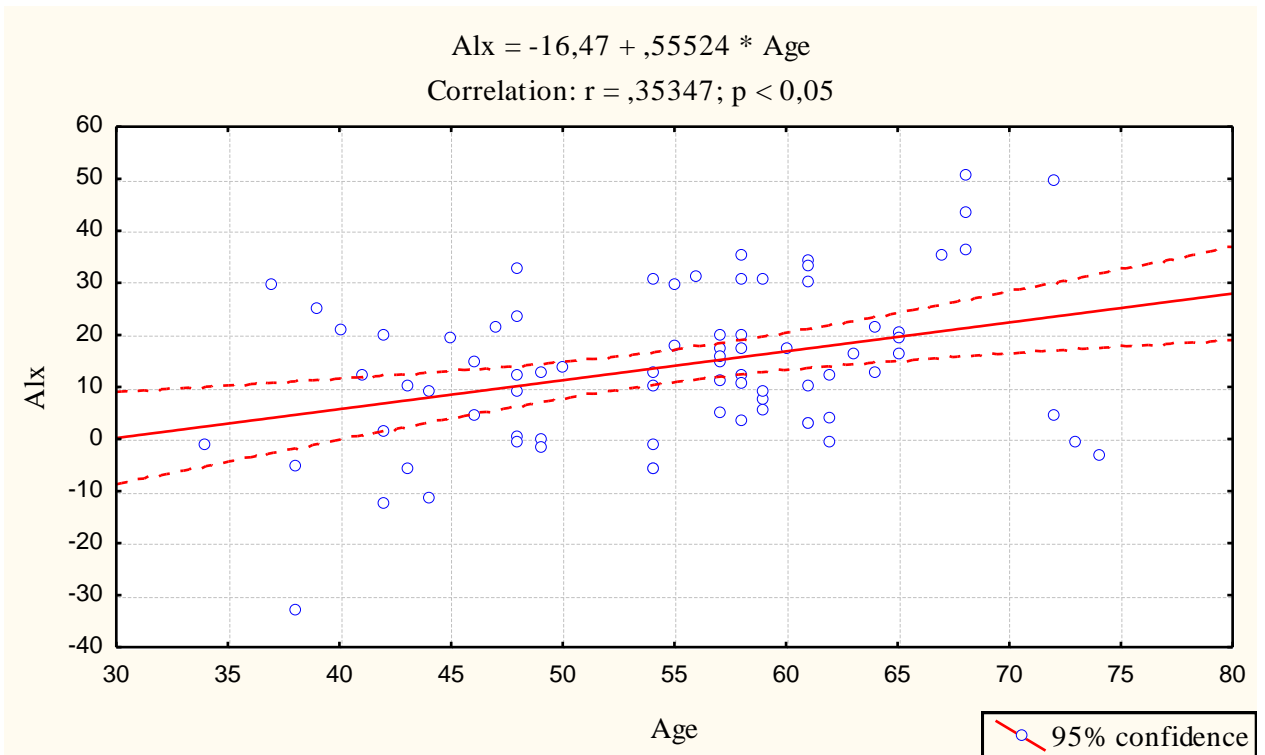


Рис. 3.2. Взаимосвязь индекса усиления с возрастом у мужчин-гипертоников

Примечание: AIx – аугментационный индекс.

*Уровень АД.* Для изучения взаимосвязи показателей центральной гемодинамики и артериальной жесткости со степенью повышения АД все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ая АГ 1-2 степени и 2-ая группа АГ 3 степени (табл. 3.4).



Таблица 3.4 - Взаимосвязь артериальной жесткости и центральной гемодинамики со степенью повышения систолического артериального давления

Показатели	АГ 1-2 ст; n = 38	АГ 3 ст; n = 117	p
AIx75, %	14,9±13,2	14,8±10,6	нд
AIx, %	16,3±15,4	19,6±13,4	нд
Sра, мм рт.ст.	133,5±16,2	146,9±21,8	<0,025
SI, м/сек	7,5±0,69	7,4±1,29	нд
RI, %	43,3±18,2	40,9±18,8	нд

Примечания: SI – индекс жесткости; RI – индекс резистентности; AIx – аугментационный индекс; AIx75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин; Sра – центральное систолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; p – достоверность различий между группами; нд – различия между группами недостоверны.

Как следует из данных представленных в табл. 3.4 только показатель цСАД имеет достоверные различия между группами (133,5±16,2 мм рт.ст. для 1-ой группы и 146,9±21,8 мм рт.ст. для 2-ой группы  $p < 0,025$ ). Существенных различий между выделенными группами по показателям AIx75, AIx, SI и RI выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

У женщин с эссенциальной гипертензией выявлялась тесная корреляционная взаимосвязь уровней САД, ДАД и ПАД с уровнем цСАД ( $r=0,45$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,25$ ,  $p < 0,03$ ;  $r=0,41$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и SI ( $r=0,40$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,25$ ,  $p < 0,03$ ;  $r=0,28$ ,  $p < 0,02$  соответственно). В то же время корреляционной взаимосвязи уровней АД с показателями AIx и RI в группе женщин, страдающих ЭГ, выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В группе мужчин-гипертоников уровни периферического АД преимущественно коррелировали с AIx. В частности, САД коррелировало с показателем AIx75 ( $r=0,22$ ;  $p < 0,05$ ), ПАД с AIx75 ( $r=0,26$ ;  $p < 0,03$ ), AIx ( $r=0,23$ ;  $p < 0,05$ ) и цСАД ( $r=0,37$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечалась ассоциация ДАД с AIx ( $r=0,23$ ;  $p < 0,05$ ).

*Курение.* Поскольку среди анализируемых нами пациентов было всего 3 курящих женщины, был оценен только сам факт влияния курения на показатели

сосудистой жесткости и индекс аугментации без учета гендерных различий. Согласно полученным результатам, курящие пациенты характеризовались более высоким значением показателя  $AIx75$  ( $16,7 \pm 11,2\%$  против  $11,3 \pm 10,9\%$ ,  $p=0,01$ ) и  $AIx$  ( $20,1 \pm 13,7\%$  против  $15,8 \pm 14,5\%$ ,  $p<0,025$ ) по сравнению с некурящими больными (табл. 3.5). По другим параметрам жесткости значимых отличий между группами не отмечалось ( $p>0,05$ ).

*Сахар крови.* Нами не было выявлено взаимосвязи показателей жесткости артерий, центрального АД и  $AIx$  с уровнем сахара крови среди мужчин-гипертоников ( $r=-0,12; +0,09$ ;  $p>0,05$ ) и женщин-гипертоников ( $r=-0,07; +0,09$ ;  $p>0,05$ ).

Таблица 3.5 - Влияние курения на артериальную жесткость и центральную гемодинамику

Показатели	Курение + n = 38	Курение - n = 106	p
$AIx 75, \%$	$16,7 \pm 11,1$	$11,3 \pm 11$	$<0,01$
$AIx, \%$	$20,1 \pm 13,7$	$15,8 \pm 14,5$	$<0,025$
$Spa, \text{ мм рт.ст.}$	$144 \pm 21$	$144 \pm 22$	нд
$SI, \text{ м/с}$	$7,4 \pm 1,2$	$7,7 \pm 1,2$	нд
$RI, \%$	$43 \pm 19$	$35,6 \pm 13,5$	нд

Примечания:  $SI$  – индекс жесткости;  $RI$  – индекс резистентности;  $AIx$  – аугментационный индекс;  $AIx75$  - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин;  $Spa$  – центральное систолическое артериальное давление;  $p$  – достоверность различий между группами; нд – различия между группами недостоверны

*Липидный спектр.* В целом по группе не было выявлено значимых ассоциации  $\text{цАД}$  и индекса аугментации с показателями липидного спектра крови. Однако при проведении корреляционного анализа данных в зависимости от пола выявились следующие ассоциации. Оказалось что уровень ЛПНП достоверно взаимосвязан с индексом жесткости в группе мужчин-гипертоников ( $r=0,21$ ;  $p<0,05$ ). Уровни ОХ, ТГ и ЛПВП не коррелировали с  $AIx$ ,  $\text{цАД}$  и

жесткостью артерий как среди мужчин ( $r=-0,17; +0,13; p>0,05$ ), так и среди женщин ( $r=-0,17; +0,17; p>0,05$ ).

*Ожирение.* Для обнаружения взаимосвязи показателей центральной гемодинамики и артериальной жесткости с абдоминальным ожирением (АО) все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ая группа без АО и 2-ая группа с наличием АО (табл. 3.6).

Таблица 3.6 - Взаимосвязь артериальной жесткости и центральной гемодинамики с абдоминальным ожирением

Показатель	АО – (у мужчин < 94 см, у женщин < 80 см), n = 55	АО + (у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), n = 100	p
AIx75, %	12,7±11,6	16,1±11,0	<0,05
AIx, %	17±15,4	19,6±13,1	нд
Sра, мм рт.ст.	144±21	143±21	нд
SI, м/с	7,4±1,3	7,5±1,1	нд
RI, %	40,5±19,7	42±18	нд

Примечания: SI – индекс жесткости; RI – индекс резистентности; AIx – аугментационный индекс; AIx75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин; Sра – центральное систолическое артериальное давление; АО – абдоминальное ожирение; p – достоверность различий между группами; нд – различия между группами недостоверны.

Анализ данных показал наличие существенных различий между группами по показателю AIx 75: 12,7±11,6% и 16,1±11,0% соответственно ( $p < 0,05$ ), по остальным параметрам достоверных различий не было выявлено ( $p>0,05$ ).

При этом следует отметить, что при анализе ассоциации показателей отраженной волны с ожирением в зависимости от пола обнаружены некоторые различия. У женщин-гипертоников выявлена ассоциация уровня цСАД с ИМТ ( $r=0,35; p<0,01$ ) и ОТ ( $r=0,29; p<0,02$ ). При этом цАД у женщин с ожирением

оказалось существенно выше аналогичного показателя среди женщин с нормальным весом тела ( $149,0 \pm 21,8$  мм рт.ст. и  $139,5 \pm 19,3$  мм рт.ст. соответственно,  $p < 0,05$ ). Взаимосвязи ИМТ и ОТ с AIx, SI и RI среди женщин и мужчин выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### **Заключение**

На первом этапе исследования нами была изучена взаимосвязь сосудистой жесткости и параметров центральной гемодинамики с полом, а также с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом были получены следующие результаты. Оказалось, что, величина индекса аугментации у женщин составив  $23,5 \pm 11,3\%$  был достоверно выше, чем у мужчин ( $13,9 \pm 14,7\%$ ,  $p < 0,001$ ). По величине индекса жесткости и индекса отражения существенных гендерных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Гендерные различия в параметрах центральной гемодинамики и артериальной жесткости были описаны в ряде предыдущих исследований. В частности, Krzesinski P и соавт. (2015) при оценке влияния пола на сердечно-сосудистое ремоделирование показали, что у женщин в сравнении с мужчинами отмечается большая величина центрального САД, пульсового АД, индекса аугментации и общего периферического сопротивления. Goto T и соавт. (2013) также выявили большую величину AIx у женщин и ее связь с уровнем предсердного натрийуретического пептида. В нашем исследовании, как и в ряде других работ, обнаружены более высокие значения индекса аугментации у женщин при сопоставимых с мужчинами значениями индекса жесткости. Рядом авторов это объясняется меньшим ростом женщин, влиянием гормональных факторов, функцией эндотелия, размерами аорты и различиями в частоте сердечного ритма [53, 155].

Артериальная жесткость и индексы отраженной волны (AIx) в проведенном нами исследовании оказались связанными с некоторыми факторами риска ССЗ. В частности выявлена достоверная возрастная динамика показателей AIx, AIx75, но только у мужчин, а не у женщин. Также у мужчин

выявлялась ассоциация индекса аугментации с фактом курения, уровнем ХС-ЛПНП и АД. В группе женщин наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как уровень периферического АД, ожирение коррелировало с повышением центрального САД. В то же время взаимосвязи сердечно-сосудистых факторов риска с индексом аугментации у женщин нами выявлено не было [22].

### **3.3. Сосудистая жесткость и показатели суточного АД мониторинга.**

Накопленные данные, полученные при проведении исследований за последние годы, подтвердили, что показатели суточного профиля АД по сравнению с офисным АД более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и позволяют получать важную информацию о вариабельности и нарушенном суточном ритме АД, а также о повышенной скорости утреннего подъема АД [7, 117, 185]. В частности, больные ЭГ с недостаточным снижением АД в ночное время входят в группу высокого риска развития цереброваскулярных и ССО [140]. Предполагается, что увеличение риска развития ССО у пациентов с нарушенной суточной ритмикой АД может быть связано с повышенной жесткостью артерий и нарушением функционирования барорефлекса [152, 60].

Учитывая важную прогностическую роль степени ночного снижения АД все пациенты по результатам суточного мониторинга АД были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 69 пациентов с нормальной степенью снижения АД в ночное время (10-20% - «dipper»). Во вторую группу – 66 больных с недостаточным снижением АД ночью (0 - 10% - «non-dipper»), в третью – 20 пациентов с ночной гипертензией (< 0% - «night-peaker»).

Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 3.7. Как из неё следует, пациенты, относящиеся к категории «dipper», были несколько моложе по возрасту ( $p < 0,01$ ). Причем это касалось только мужчин, возраст которых составил в подгруппе «dipper»

51,9±8,9 года, среди лиц категории «non-dipper» – 57,9±9,5 года ( $p<0,01$ ), для категории «night-peaker» – 54,1±7,1 лет ( $p<0,05$ ). Женщины-гипертоники между собой по возрасту значимо не различались (55,8±8,4 лет; 58,3±8,4 лет и 59,2±4,9 лет соответственно,  $p>0,05$ ).

В выделенных группах больных не было выявлено существенных различий по индексу массы тела, объему талии, уровням сахара, ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и триглицеридов, а также по уровням систолического и диастолического АД ( $p>0,05$ ) (табл. 3.7).

Таблица 3.7 - Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов

Параметр	«Dipper»	«Non-dipper»	«Night-peaker»	p
Число пациентов	69	66	20	-
Пол (м/ж), n (%)	37/32 (54/46)	34/32 (51/49)	7/13 (35/65)	нд
Возраст, годы	56,0 (47; 61)	58,5 (54; 63)	58,0 (54; 61)	$p_{2-1}<0,01$
Курение, n (%)	16 (23,2%)	17 (25,7%)	5 (25%)	нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9±4,8	30,5±5,3	29,5±4,7	нд
ОТ, см	99,7±11,0	99,4±11,2	96,5±8,9	нд
Сахар, ммоль/л	5,28 (4,79; 5,70)	5,12 (4,83; 5,59)	5,32 (4,71; 5,82)	нд
ОХС, ммоль/л	5,01±1,09	4,87±1,06	5,28±1,27	нд
ЛПНП, ммоль/л	3,02±0,87	2,91±0,87	3,26±0,99	нд
ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,34	1,13±0,29	1,26±0,40	нд
ТГ, ммоль/л	1,75±0,87	1,71±0,86	1,67±0,66	нд
САД, мм рт.ст	159,8±25,7	163,2±22,5	161,5±16,3	нд
ДАД, мм рт.ст.	96,5±13,2	99,1±12,5	98,7±8,9	нд

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; p – достоверность различий между группами; нд – различия недостоверны.

***Взаимосвязь жесткости артерий и индекса аугментации с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией.***

Нами были выявлены достоверные различия в величине АІх у больных ЭГ с различным суточным профилем АД. Как следует из данных, представленных в табл. 3.8, величина АІх у лиц подгруппы «dipper», составив  $15,6 \pm 14,8\%$ , оказалась достоверные ниже значений аналогичного показателя в группе пациентов с типом суточной кривой «non-dipper» ( $21,6 \pm 13,4\%$ ,  $p < 0,02$ ). Значения АІх у лиц категории «night-peaker» также были выше, чем в подгруппе «dipper», однако небольшая численность группы не позволила достичь уровня статистической значимости различий. Проведенный линейный множественный регрессионный анализ зависимости индекса аугментации АІх от величины суточного индекса продемонстрировал независимость данной ассоциации от возраста ( $\beta = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ). По уровню цСАД, индексу жесткости и индексу отражения достоверных различий в зависимости от суточного профиля АД нами выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.8).

Таблица 3.8 - Показатели сосудистой жесткости и индекса аугментации у больных эссенциальной гипертензией с различным суточным профилем артериального давления

Параметр	«Dipper» n = 69	«Non-dipper» n = 66	«Night-peaker» n = 20	p
АІх75,%	$12,9 \pm 12,4$	$16,6 \pm 10,4$	$16,2 \pm 9,1$	нд
АІх,%	$15,6 \pm 14,8$	$21,6 \pm 13,4$	$19,5 \pm 10,6$	$p_{2-1} < 0,02$
Sра, мм рт.ст.	$142 \pm 19,3$	$145,2 \pm 23,2$	$143,8 \pm 22,5$	нд
SI, м/с	$7,47 \pm 1,27$	$7,53 \pm 1,07$	$7,34 \pm 1,20$	нд
RI, %	$38,7 \pm 15,4$	$44 \pm 19,9$	$43,0 \pm 23,4$	нд

Примечания: АІх75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин; АІх – индекс аугментации; Sра – центральное систолическое артериальное давление; SI – индекс жесткости; RI – индекс отражения; p – достоверность различий между группами; нд – различия недостоверны.

Следует отметить, что выявленная закономерность была более характерна для мужчин, а не для женщин. Так, у мужчин величина AIx составила соответственно  $6,8 \pm 11,5\%$ ,  $12,7 \pm 10,9\%$  и  $14,5 \pm 7,7\%$  для лиц категории «dipper», «non-dipper» и «night-peaker» ( $p < 0,05-0,01$ ). Для женщин значения аналогичных показателей составили  $19,9 \pm 9,4\%$ ,  $20,7 \pm 8,2\%$  и  $17,1 \pm 9,9\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ) (рис. 3.3).

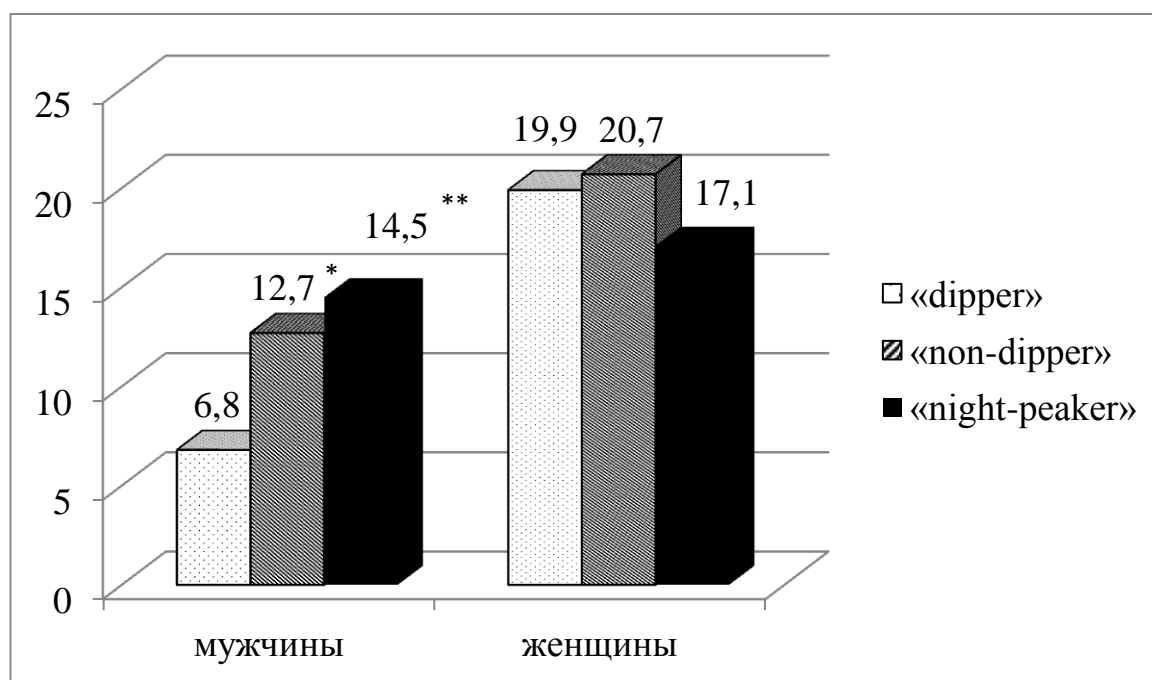


Рис. 3.3. Гендерные различия в величине индекса аугментации у пациентов с различным суточным профилем артериального давления

Примечания: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с лицами с суточным профилем АД «dipper»

Таким образом, выявлена ассоциация индекса аугментации со степенью снижения АД в ночное время у пациентов с ЭГ. При этом показано, что у пациентов с сохранным суточным профилем АД регистрировались наименьшие значения индекса аугментации.

*Анализ ассоциации жесткости артерий и индекса аугментации с показателями суточного мониторинга артериального давления.* При проведении корреляционного анализа оказалось, что показатель AIx75 значимо коррелировал с уровнем среднесуточного пульсового АД ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ),



уровнем пульсового АД в дневное и ночное время ( $r=0,17$ ;  $p<0,05$ ), а также с вариабельностью в дневное время систолического АД ( $r=0,26$ ;  $p<0,001$ ), диастолического АД ( $r=0,16$ ;  $p<0,05$ ) и пульсового АД ( $r=0,20$ ;  $p<0,02$ ).

AIх был ассоциирован с уровнем среднесуточного пульсового АД ( $r=0,19$ ;  $p<0,01$ ), в том числе со среднедневными и средненочными значениями пульсового АД ( $r=0,21$ ;  $p<0,01$ ), вариабельностью систолического АД в дневное время ( $r=0,24$ ;  $p<0,005$ ) и ЧСС ( $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ).

цСАД было взаимосвязано со многими показателями суточного мониторинга АД: с уровнем среднесуточного систолического АД ( $r=0,40$ ;  $p<0,001$ ), диастолического АД ( $r=0,20$ ;  $p<0,01$ ), пульсового АД ( $r=0,39$ ;  $p<0,001$ ) и среднего АД ( $r=0,31$ ;  $p<0,001$ ). Кроме того, была выявлена корреляция цСАД с временным индексом для систолического АД ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ) и диастолического АД ( $r=0,18$ ;  $p<0,05$ ), а также вариабельностью систолического АД ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ), диастолического АД ( $r=0,30$ ;  $p<0,001$ ) и пульсового АД в дневное время ( $r=0,31$ ;  $p<0,001$ ).

SI коррелировал со среднесуточными величинами систолического АД ( $r=0,20$ ;  $p<0,01$ ), пульсового АД ( $r=0,21$ ;  $p<0,01$ ) и среднего АД ( $r=0,17$ ;  $p<0,05$ ), с временным индексом для систолического АД ( $r=0,20$ ;  $p<0,01$ ), а также с дневной вариабельностью систолического АД ( $r=0,17$ ;  $p<0,05$ ), диастолического АД ( $r=0,18$ ;  $p<0,05$ ) и пульсового АД ( $r=0,21$ ;  $p<0,01$ ). В то же время нами не обнаружено ассоциаций между показателями суточного мониторинга АД и RI ( $p>0,05$ ).

### **Заключение**

При изучении артериальной жесткости и его взаимосвязи с суточным профилем АД нами была выявлена зависимость индекса усиления от степени снижения АД в ночное время. При этом показано, что наименьшими значениями индекса аугментации характеризуются пациенты с сохранным суточным профилем АД (дипперы).

Известно, что в формирование суточного ритма АД вовлечен ряд нейрогуморальных механизмов, которые являются регуляторами сердечно-сосудистой системы и детерминированы фазами сна и пробуждения. Так, аргинин, вазопрессин, соматотропин, инсулин, стероидные гормоны и их метаболиты, АКТГ, эндогенные опиаты и простагландин E2 имеют 24-часовую циркадность [152]. Несомненна роль нервной регуляции (влияние центральной нервной системы, барорецепторный рефлекс) в этом процессе. В частности, Conwaj J и соавт. (1983) показали, что ночное снижение АД сопряжено с изменением барорецепторной чувствительности. Вальдман А.В. и соавт. (1988) полагают, что одним из механизмов снижения чувствительности барорефлекса у больных ЭГ может быть уменьшение растяжимости стенки аорты и нарушения физиологических взаимоотношений между барорецепторами и сосудистой стенкой.

С вышеуказанным положением согласуются полученные нами данные о возрастании величины индекса аугментации у пациентов с недостаточным ночным снижением АД. При этом проведенный статистический анализ свидетельствовал о независимости данной ассоциации от возраста. Так, согласно полученным данным величина коэффициента корреляции индекса аугментации с возрастом составила 0,33 и была статистически значимой. При проведении бивариантного корреляционного анализа оказалось, что зависимость индекса аугментации от возраста описывается следующей формулой:  $Alx = -12,7 + 0,56 \times \text{возраст}$ , то есть абсолютная разница в 2 года между группами «dipper» и «non-dipper» дает теоретическую разницу в индексе аугментации в 1,2–1,5 %. В нашем же исследовании разница в величине индекса аугментации в описываемых группах составляла 6 %, то есть не могла быть объяснена только различиями в возрасте. Поэтому мы делаем заключение о наличии независимой ассоциации индекса аугментации с суточным профилем АД. Это наше предположение подтверждается данными линейного многофакторного регрессионного анализа, при проведении которого была

выявлена независимая от возраста взаимосвязь величины суточного индекса с индексом аугментации [21].

Сходные данные приведены в ряде других исследований. Так, в исследовании Li Y и соавт. (2007), дипперы имели более низкие значения СРПВ и индекс аугментации. Shinohata R и соавт. (2008) в своем исследовании подчеркивают наличие взаимосвязи между аугментационным индексом и суточным профилем АД у лиц до 60 лет, но не у более пожилых пациентов.

### **3.4. Взаимосвязь показателей жесткости и центральной гемодинамики с сосудистым ремоделированием.**

Согласно современным представлениям, утолщение комплекса «интима-медия» и наличие атеросклеротических бляшек в магистральных артериях позволяет прогнозировать развитие как инсульта, так и инфаркта миокарда (ИМ), независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [50, 51, 141, 198, 136, 169]. Так, при наличии субклинического АС чаще диагностируют КБС, ИМ, мозговой инсульт и другие сердечно-сосудистые осложнения, особенно у больных АГ [137, 151]. При этом приводятся данные об ассоциации асимптомного поражения каротидных артерий с повышенной жесткостью сосудистого русла и СРПВкф [132]. В то же время следует отметить, что на СРПВ и жесткость артерий влияет не только наличие и выраженность атеросклеротических изменений сосудов, но также скорость и степень возрастной инволюции важнейших структурных белков эластина и фибулина, повышение жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон, а также уровень АД [2, 182, 126]. Исходя из этого некоторые авторы считают увеличенную жесткость и атеросклероз двумя независимыми маркерами сосудистого повреждения, особенно у больных молодого и среднего возраста и не находят строгой ассоциации между ними [92].

Еще менее изученной является взаимосвязь между наличием атеросклероза магистральных артерий и такими параметрами центральной гемодинамики как центральное АД и АІх. Проведенные исследования показали, что показатели центрального АД (систолического и пульсового) определяют интегральную нагрузку на ЛЖ и прямо ассоциированы с риском развития ССО [164, 158, 188]. В то же время трактовка значения АІх не столь однозначна, а данные о его влиянии на развитие атеросклероза, в том числе каротидного противоречивы [193, 131, 186].

Поэтому на следующем этапе нашей работы мы изучили взаимосвязь показателей артериальной жесткости с наличием и выраженностью атеросклероза каротидных артерий и возможность прогнозирования наличия асимптомного атеросклероза на основании показателей сосудистой жесткости, в первую очередь АІх.

Для этого все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 35 больных без каротидного атеросклероза, во вторую – 120 пациентов с наличием атеросклероза сонных артерий. Полученные результаты представлены в табл. 3.9.

Как из нее следует индекс аугментации, нормализованный к ЧСС 75 уд/мин (АІх75), у больных с атеросклерозом сонных артерий, составив  $16,6 \pm 10,7\%$ , оказался существенно выше, чем у больных ЭГ без каротидного АС ( $9,2 \pm 11,7\%$ ,  $p < 0,005$ ). Аналогично, показатель АІх в группе больных с атеросклерозом достигал уровня  $20,9 \pm 13,3\%$  и был существенно выше, чем у больных без атеросклероза сонных артерий ( $11,1 \pm 13,7\%$ ,  $p < 0,01$ ). По уровню цСАД, индексу жесткости (SI) и индексу отражения (RI) группы больных ЭГ с/без каротидного атеросклероза значимо не различались ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.9).

Таблица 3.9 - Показатели артериальной жесткости и центральной гемодинамики у больных эссенциальной гипертензией с/без атеросклероза сонных артерий

Показатели	1-я гр. (АС-) n = 35	2-я гр. (АС+) n = 120	p
AIx 75, %	9,2±11,7	16,6±10,7	<0,005
AIx, %	11,1±13,7	20,9±13,3	<0,01
Spa, мм рт.ст.	137±19	145±22	нд
SI, м/с	7,5±1,3	7,5±1,2	нд
RI, %	38,8±15,6	42,3±19,4	нд

Примечания: AIx75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин; AIx – индекс аугментации; Spa – центральное систолическое артериальное давление; SI – индекс жесткости; RI – индекс отражения; p – достоверность различий между группами; нд – различия между группами недостоверны; АС – атеросклероз.

Следует отметить, что нами не было выявлено корреляционной взаимосвязи между параметрами артериальной жесткости и ТКИМ сонных артерий среди обследованных пациентов ( $p>0,05$ ).

Для изучения взаимосвязи параметров центральной гемодинамики и артериальной жесткости со степенью стеноза сонных артерий все пациенты распределены на 4 группы: без стеноза, малый стеноз (0-29%), умеренный стеноз (30-49%) и выраженный стеноз (50-69%). Каротидного стеноза более 70% среди обследованных нами пациентов не выявлялось.

Как следует из данных, представленных на рис. 3.4, нами была обнаружена прямая взаимосвязь между выраженностью атеросклероза сонных артерий и индексами аугментации (AIx75, AIx), причем в большей степени для показателя AIx. Так, у больных без атеросклероза сонных артерий данный показатель составил 11,1±13,7%, в группе больных ЭГ с малым стенозом – 18,2±13,7%, умеренным стенозом – 23,1±11,3%, выраженным стенозом – 26,1±14,0% ( $p<0,02-0,001$ ), т.е. наблюдался почти линейный рост индекса аугментации по мере возрастания степени стеноза. Сходная тенденция, хотя и менее выраженная, отмечалась в отношении показателя AIx75 (рис. 3.4).

Взаимосвязи степени стеноза с показателями Spa, SI и RI выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

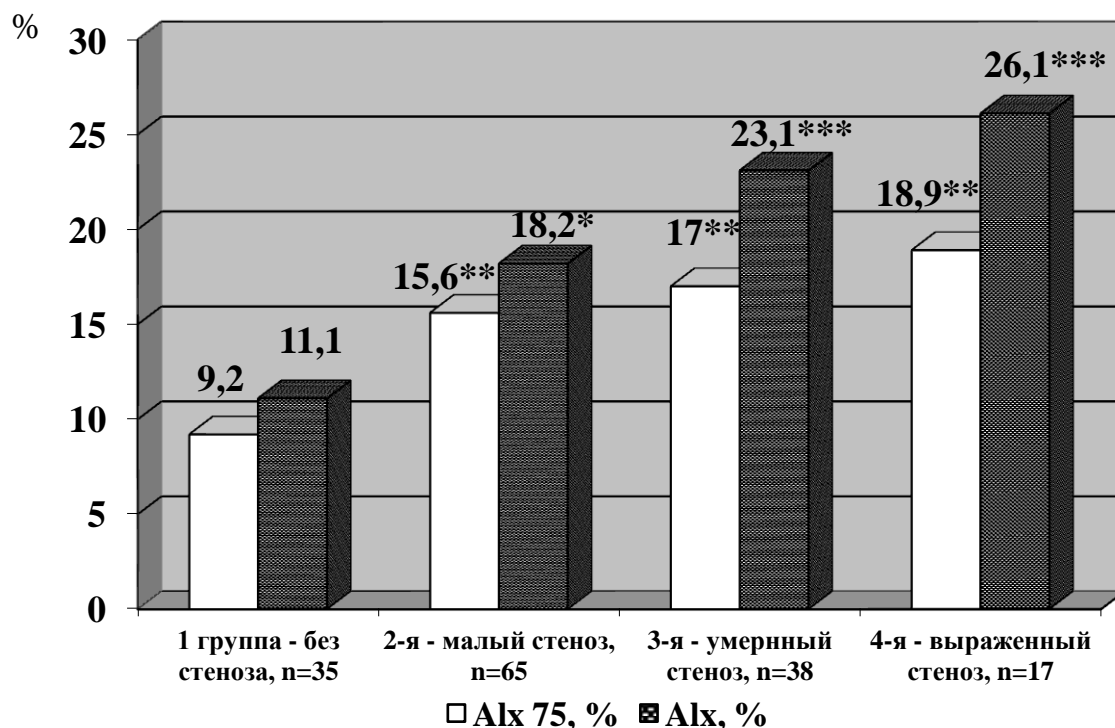


Рис. 3.4. Взаимосвязь показателей артериальной жесткости и центральной гемодинамики со степенью стеноза сонных артерий у больных эссенциальной гипертензией.

Примечания: \*  $p < 0,02$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,0001$  по сравнению с больными 1-ой группы; AIx75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин; AIx - индекс аугментации.

Для оценки значимости традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и показателей артериальной жесткости в развитии каротидного атеросклероза был проведен многофакторный регрессионный анализ (табл. 3.10).

При этом были сформированы 3 модели, в которых в качестве зависимых переменных выступали: наличие атеросклероза сонных артерий (модель 1), число пораженных сосудов (модель 2) и выраженность каротидного атеросклероза (в %) (модель 3). В качестве независимых переменных использовались традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, уровни систолического и диастолического АД, общего

холестерина, сахара крови, объем талии, ИМТ и статус курения), а также показатели жесткости артерий (AIx75, AIx, Spa, SI, RI). Результаты анализа представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10 - Взаимосвязь традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и показателей артериальной жесткости с наличием и выраженностью каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией

Показатели	АС +/-		Число пораженных сосудов		% стеноза	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
	F = 5,149; p<0,0001		F = 5,149; <0,0001		F = 7,147; p<0,0001	
Возраст, лет	0,39	<0,0001	0,47	<0,0001	0,31	<0,0001
САД офисное, мм рт. ст.	0,14	= 0,04	-	-	-	-
Сахар, моль/л	-	-	-	-	0,12	=0,09
AIx, %	0,15	=0,04	0,24	<0,05	0,39	<0,004
Spa, мм рт.ст.	0,07	=0,31	0,14	<0,03	0,13	=0,09
OT, см	-	-	-	-	-0,08	=0,24
SI, м/с	-0,10	=0,15	-	-	-0,08	=0,27

Примечания: AIx – индекс аугментации; Spa – центральное систолическое артериальное давление; SI – индекс жесткости; OT – объем талии; САД – систолическое АД; АС – атеросклероз сонных артерий;  $\beta$  – коэффициент множественной регрессии; F – критерий Фишера; p – достоверность коэффициента множественной регрессии.

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами риска наличия каротидного АС у больных ЭГ явились: возраст ( $\beta=0,39$ ;  $p<0,0001$ ), уровень офисного САД ( $\beta=0,14$ ;  $p<0,05$ ) и индекс

аугментации ( $\beta=0,15$ ;  $p<0,05$ ). Число пораженных сонных артерий независимо ассоциировалось с возрастом ( $\beta=0,47$ ;  $p<0,0001$ ), индексом аугментации ( $\beta=0,24$ ;  $p<0,05$ ) и уровнем центрального систолического АД ( $\beta=0,14$ ;  $p<0,03$ ). Что касается предикторов выраженности каротидного АС, то таковыми оказались: возраст ( $\beta=0,31$ ;  $p<0,0001$ ) и индекс аугментации ( $\beta=0,39$ ;  $p<0,004$ ) (табл. 3.10).

Таким образом, во всех моделях, помимо возраста, независимым предиктором наличия каротидного атеросклероза явился индекс аугментации. Медиана данного показателя по группе составила 25%. Поэтому в качестве отрезной точки для прогнозирования наличия АС сонных артерий была взята величина  $AIx>25\%$ . Кроме того известно, что данный показатель заметно изменяется с возрастом, что предполагало необходимость оценки его прогностической значимости отдельно для пациентов молодого, среднего и пожилого возраста.

Как следует из данных, представленных в табл. 3.11, у больных ЭГ молодого и среднего возраста повышение  $AIx >25\%$  увеличивало вероятность выявления каротидного АС почти в 2,2 раза (ОШ-2,17; 95% ДИ 1,00-6,58) с высокой чувствительностью (85,7%). При этом прогностическая значимость положительного результата теста составляла 76,4%. В то же время в группе пожилых пациентов повышение  $AIx >25\%$  ассоциировалось с недостоверным возрастанием вероятности выявления АС сонных артерий (ОШ-2,94; 95% ДИ 0,47-18,4).



Таблица 3.11 - Предсказательная способность показателя  $AIx > 25\%$  в отношении наличия каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией

Показатель	Молодой и средний возраст (n=77)	Пожилой возраст (n=78)
$AIx, \%$	$>25\%$	$>25\%$
ОШ	2,17	2,94
95%ДИ	1,00-6,58	0,47-18,4
Sp	26,5%	40,2%
Se	85,7%	84,6%
PV (+)	76,4%	96,6%

Примечания: в качестве референсной взята группа пациентов с  $AIx < 25\%$ ;  $AIx$  – индекс аугментации; ОШ-отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; Se-чувствительность; Sp-специфичность; PV (+) - прогностическая значимость положительного результата теста.

Итак, показатель  $AIx$ , определяемый при помощи пальцевой фотоплетизмографии на основе контурного анализа пульсовой волны, ассоциируется с наличием и выраженностью каротидного атеросклероза. У больных ЭГ молодого и среднего возраста величина  $AIx$  более 25% с высокой чувствительностью (85,7%) позволяет прогнозировать наличие атеросклероза сонных артерий. При этом прогностическая значимость положительного результата теста достигает 77%. Представленные результаты убедительно обосновывают необходимость использования данного метода в рамках популяционных и скринирующих исследований, а также для определения показаний к проведению дуплексного сканирования сонных артерий у больных ЭГ молодого и среднего возраста на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения.

### **Заключение**

Согласно современным представлениям наличие атеросклеротической бляшки в сонных и периферических артериях позволяет прогнозировать

развитие таких осложнений как инсульт и инфаркт миокарда независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [50, 141, 198, 136, 169].

При этом одним из факторов, ассоциированных со степенью гипертрофии сосудистой стенки и выраженностью атеросклероза магистральных артерий, являются повышение жесткости сосудов и центрального АД (в первую очередь систолического и пульсового).

Поэтому следующим этапом нашего исследования явилось изучение возможности прогнозирования наличия и выраженности атеросклероза каротидных артерий на основании показателей сосудистой жесткости, в первую очередь индекса усиления и уточнение показаний к проведению дуплексного сканирования сонных артерий у больных эссенциальной гипертензией.

Согласно результатам нашего исследования выявлена прямая зависимость между наличием и выраженностью АС сонных артерий и аугментационным индексом. При этом наблюдался почти линейный рост индекса аугментации по мере увеличения степени каротидного стеноза. Проведение многофакторного регрессионного анализа показало, что величина индекса АІх, наряду с возрастом, являлась независимым фактором риска выявления каротидного АС у больных ЭГ. Важным результатом исследования является доказанная возможность прогнозирования наличия АС по величине аугментационного индекса. По нашим данным величина АІх более 25% с высокой чувствительностью (85%) позволяет прогнозировать наличие атеросклероза сонных артерий у пациентов молодого и среднего возраста: частота выявления АС увеличивалась в 2,2 раза. При этом прогностическая значимость положительного результата теста достигает 77%. В пожилом возрасте подобной закономерности не отмечается, вероятно, в связи с высокой распространенностью АС (90%) среди этой категории пациентов [24, 11, 12].

### **3.5. Ассоциация артериальной ригидности и уровня центрального АД с наличием гипертрофии миокарда, состоянием систолической и диастолической функции левого желудочка**

Одним из наиболее частых органных поражений при ЭГ является ГЛЖ, развитие которой резко ухудшает прогноз заболевания [86, 68] и признается самостоятельным риск фактором развития сердечной недостаточности, острых форм коронарной болезни сердца, аритмии и внезапной смерти [59].

Одним из механизмов возникновения ГЛЖ является повышение гемодинамической нагрузки на миокард [106]. Приводятся многочисленные доказательства существования связи между частотой развития ГЛЖ со степенью повышения периферического и центрального АД, его вариабельностью и суточным профилем АД [29]. В то же время следует отметить неоднородность данных по ассоциации выраженности гипертрофии миокарда с АІх. Если в ряде исследований была обнаружена взаимосвязь между артериальной жесткостью и АІх с развитием ГЛЖ [121, 66], то в других работах подобной ассоциации выявлено не было [153, 75].

Кроме того, важным представляется вопрос развития диастолических нарушений и хронической СН с сохранной фракцией выброса у больных ЭГ, частота возникновения которой в последние десятилетия имеет неуклонную тенденцию к росту. Показано, что диастолическая ХСН и ДД ЛЖ имеют самостоятельное прогностическое значение [31], поскольку ее прогрессирование сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 80% [36].

К основным факторам, способствующим развитию ДД ЛЖ относят фиброз миокарда, гипертрофические изменения кардиомиоцитов, ишемию и возрастание постнагрузки на ЛЖ [28, 57]. Важное значение в патогенезе ДД ЛЖ могут играть изменения эластических свойств не только сердца, но и сосудов, которые прогрессируют с возрастом [167, 63, 71].

Поэтому следующим этапом нашего исследования явилось изучение взаимосвязи сосудистой жесткости со структурно-функциональным состоянием миокарда у больных ЭГ.

Из данных, представленных в таблицах 3.12 и 3.13 следует, что ГЛЖ была диагностирована нами у 66 пациентов, в том числе у 30 мужчин и 36 женщин. При этом анализ показателей артериальной жесткости и центральной гемодинамики у больных ЭГ с/без ГЛЖ не было выявлено различий по  $AIx$ ,  $SI$  и  $RI$  как среди мужчин (табл. 3.12) так и среди женщин (табл. 3.13).

Таблица 3.12 - Показатели артериальной жесткости и центральной гемодинамики у мужчин больных эссенциальной гипертензией с наличием и отсутствием гипертрофии левого желудочка

Показатели	ГЛЖ + n = 30	ГЛЖ - n = 48	p
$AIx_{75}$ , %	8,5±12,4	11,0±10,7	нд
$AIx$ , %	14,9±17,0	13,3±13,4	нд
$S_{pa}$ , мм рт.ст.	146,1±24,6	140,5±19,8	нд
$SI$ , м/с	7,5±1,5	7,5±1,5	нд
$RI$ , %	37,7±17,1	39,1±18,5	нд

Примечания:  $AIx_{75}$  - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин;  $AIx$  – индекс аугментации;  $S_{pa}$  – центральное систолическое артериальное давление;  $SI$  – индекс жесткости;  $RI$  – индекс отражения; p – достоверность различий между группами; нд – различия между группами недостоверны; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Таблица 3.13 - Показатели артериальной жесткости и центральной гемодинамики у женщин больных эссенциальной гипертензией с наличием и отсутствием гипертрофии левого желудочка

Показатели	ГЛЖ + n = 36	ГЛЖ - n = 41	p
AIx 75, %	19,2±9,6	20,3±8,5	нд
AIx, %	22,3±12,8	24,7±9,8	нд
Spa, мм рт.ст.	148,7±22,5	140,9±19,6	нд
SI, м/с	7,5±0,8	7,4±1,1	нд
RI, %	45,6±19,9	43,3±18,1	нд

Примечания: AIx75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин; AIx – индекс аугментации; Spa – центральное систолическое артериальное давление; SI – индекс жесткости; RI – индекс отражения; p – достоверность различий между группами; нд – различия между группами недостоверны; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Однако, нами была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь между RI, ФВ и объемными показателями ЛЖ, а также между AIx, КДР, КСР и КДО. В частности коэффициент корреляции между RI и ФВ ЛЖ составил -0,17 (<0,05), RI и КСО 0,18 (<0,05), AIx и КДР -0,16 (<0,05), AIx и КСР -0,17 (<0,05), а также AIx и КДО -0,17 (<0,05) (табл. 3.14).

Таблица 3.14 - Взаимосвязь показателей систолической функции левого желудочка и сосудистой жесткости

Коррелируемые показатели	Бивариантная корреляция	
	R	p
AIx и КДР	-0,16	<0,05
AIx и КСР	-0,17	<0,05
AIx и КДО	-0,17	<0,05
RI и ФВ ЛЖ	-0,17	<0,05
RI и КСО	0,18	<0,05

Примечания: AIx – индекс аугментации; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО – конечный систолический объем; RI – индекс резистентности; r – коэффициент корреляции Спирмена; p – достоверность коэффициента множественной регрессии.

Результаты корреляционной взаимосвязи показателей диастолической функции ЛЖ и сосудистой жесткости представлены в табл. 3.15 и рис. 3.5, 3.6, 3.7. Согласно полученным данным отмечалась зависимость наличия диастолической дисфункции от показателей жесткости артерий, как среди мужчин, так и среди женщин. В частности, среди женщин-гипертоников отмечалась корреляция SI с размером ЛП, пиковой скоростью раннего диастолического наполнения и соотношением E/A. При этом зависимость показателя E/A от величины SI описывалась следующей закономерностью:  $E/A = 1,50 - 0,08 * SI$ , т.е. при увеличении SI на 1 м/с показатель E/A уменьшался на 0,08 ед (рис. 3.5).

Таблица 3.15 - Взаимосвязь показателей диастолической функции левого желудочка и сосудистой жесткости у мужчин и женщин-гипертоников

Коррелируемые показатели	Бивариантная корреляция		С коррекцией по возрасту	
	r	p	$\beta$	p
Женщины				
SI и ЛП	0,32	<0,005	0,33	<0,005
SI и E	-0,29	<0,02	-0,28	<0,02
SI и E/A	-0,24	<0,05	-0,24	<0,05
Мужчины				
SI и ВИР	0,31	<0,01	0,29	<0,02
AIx и ВИР	0,29	<0,02	0,29	<0,02

Примечания: SI – индекс жесткости; ЛП – левое предсердие; E/A – соотношение пиков трансмитрального потока; ВИР – время изоволюмического расслабления; AIx – индекс аугментации; r – коэффициент корреляции Спирмена;  $\beta$  – коэффициент корреляции для независимого признака с поправкой на возраст; p – достоверность коэффициента множественной регрессии.

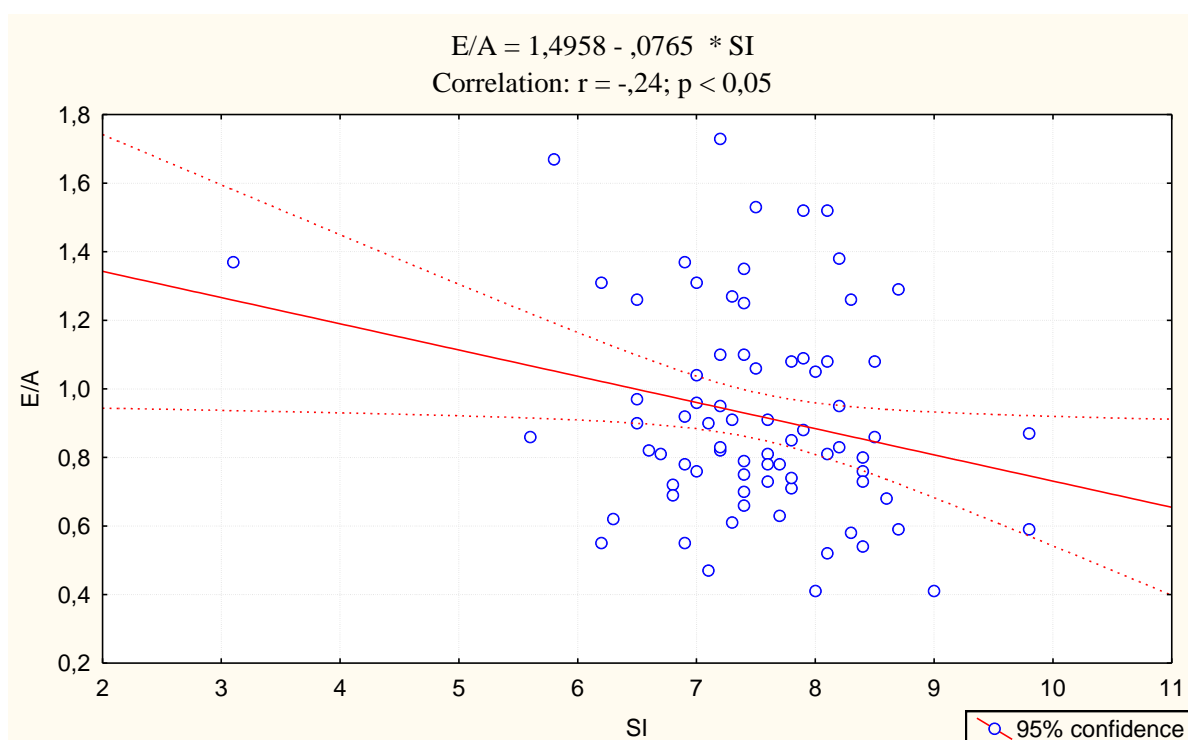


Рис. 3.5. Взаимосвязь соотношения пиков трансмитрального потока (E/A) с индексом жесткости у женщин (однофакторный регрессионный анализ).

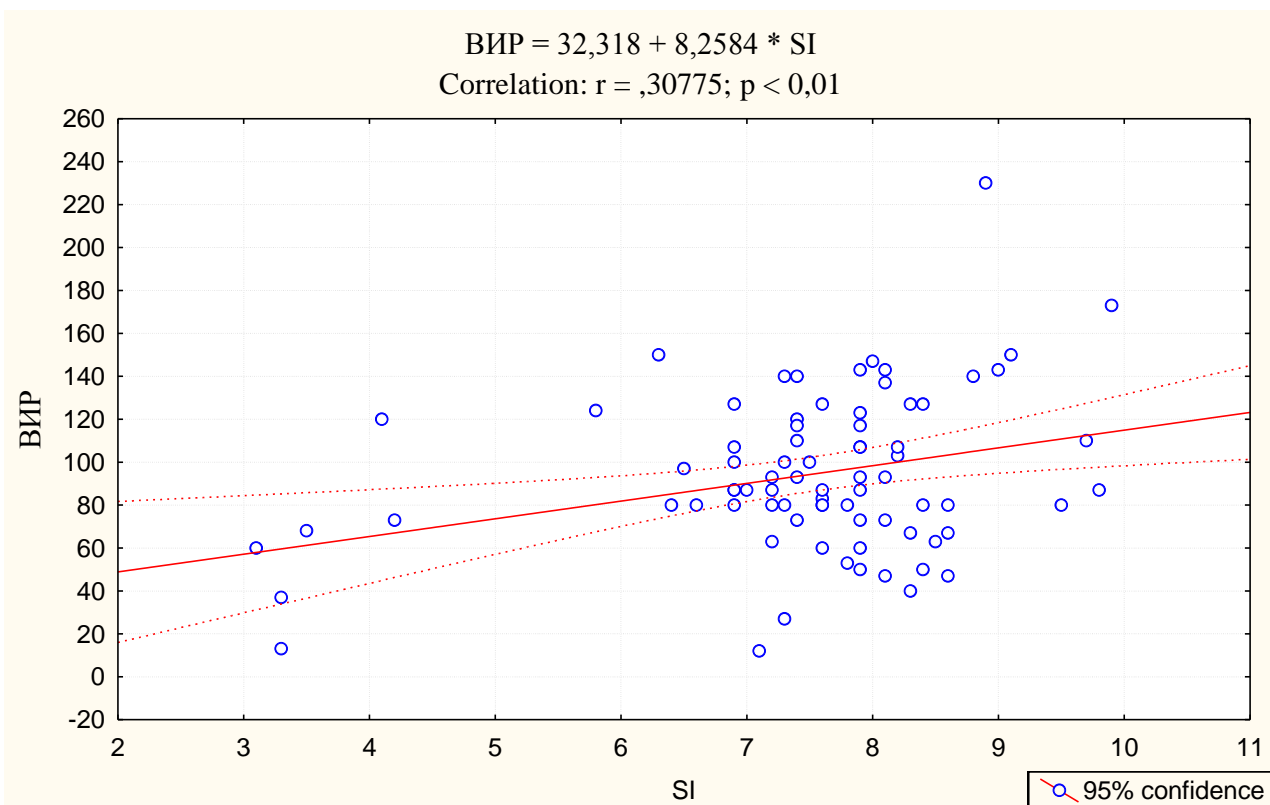


Рис. 3.6. Взаимосвязь времени изоволюмического расслабления (ВИР) с индексом жесткости у мужчин (однофакторный регрессионный анализ).

Сходные данные были получены в группе мужчин-гипертоников, в которой выявлялись прямые корреляции ВИР с индексом жесткости артерий ( $r=0,31$ ;  $p<0,01$ ) и с индексом аугментации, который является волновым эквивалентом сосудистой жесткости ( $r=0,29$ ;  $p<0,02$ ) (табл. 3.15). При этом зависимость ВИР от индекса жесткости для мужчин описывалась закономерностью  $\text{ВИР}=32,3+8,3*\text{SI}$ , т.е. при увеличении SI на 1 м/с ВИР возрастало на 8,3 мс (рис. 3.6), а зависимость от индекса аугментации –  $\text{ВИР}=83,8+0,73*\text{AIx}$ , т.е. при повышении AIx на 10% ВИР возрастало на 7,3 мс (рис. 3.7).



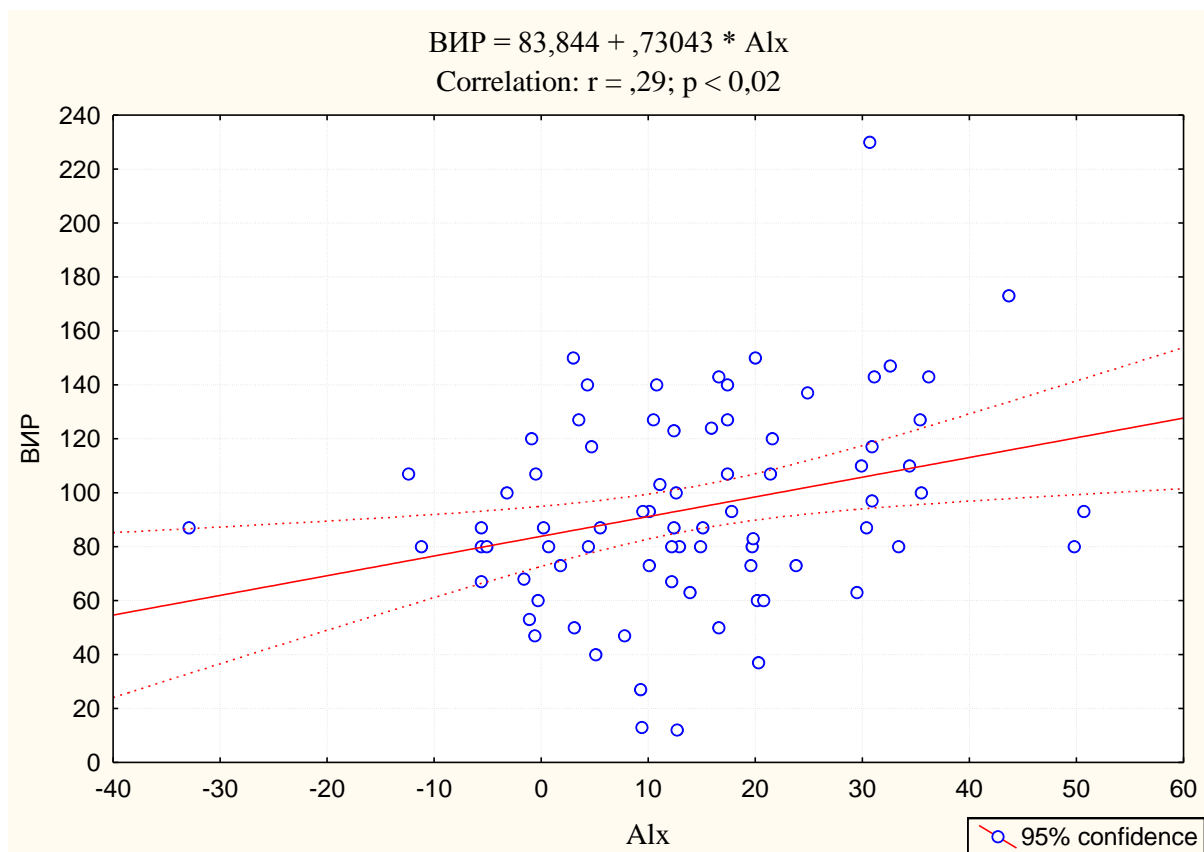


Рис. 3.7. Взаимосвязь ВПР с индексом аугментации у мужчин (однофакторный регрессионный анализ).

Примечание: Alx – индекс аугментации.

Учитывая данные предыдущих исследований о наличии зависимости показателей артериальной жесткости от возраста [89, 161] мы оценили выявленные корреляционные связи с поправкой на возраст. Данные, представленные в табл. 3.15, свидетельствуют о сохранении полученных ассоциаций после возрастной коррекции.

Для оценки значимости показателей артериальной жесткости в развитии диастолической дисфункции у мужчин и женщин, страдающих ЭГ, был проведен многофакторный регрессионный анализ. Учитывая выявленную ассоциацию показателей жесткости у мужчин с ВПР, а у женщин с Е/А нами были сформированы 2 модели, в которых в качестве зависимых переменных выступали: для мужчин – ВПР (модель 1), для женщин – соотношение пиков трансмитрального потока (Е/А) (модель 2). В качестве независимых переменных использовались факторы, для которых доказана ассоциация с

диастолической функцией ЛЖ (возраст, уровни систолического и диастолического АД, сахара крови, объем талии, ИМТ и индекс массы миокарда) [199, 90, 62], а также показатели жесткости артерий (AIx и SI). Результаты анализа представлены в табл. 3.16.

Таблица 3.16 - Взаимосвязь показателей артериальной жесткости с наличием диастолической дисфункции левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией.

Показатели	ВИР (мужчины)		Е/А (женщины)	
	$\beta$	p	$\beta$	p
	F = 5,32; p<0,001		F = 5,59; <0,001	
Возраст, лет	-	-	-0,44	<0,0005
ДАД офисное, мм рт.ст.	-	-	-0,25	<0,05
САД офисное, мм рт.ст.	0,17	нд	-	-
Глюкоза, ммоль/л	-0,20	нд	-	-
AIx, %	0,22	<0,05	0,12	нд
SI, м/с	0,28	<0,01	-0,23	<0,05

Примечания: ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; AIx – индекс аугментации; SI – индекс жесткости; Е/А – соотношение пиков трансмитрального потока; ВИР – время изоволюмического расслабления;  $\beta$  – коэффициент множественной регрессии; F – критерий Фишера; p – достоверность коэффициента множественной регрессии.

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами риска наличия ДД ЛЖ у мужчин-гипертоников явились: индекс жесткости ( $\beta=0,28$ ;  $p<0,01$ ) и индекс аугментации ( $\beta=0,22$ ;  $p<0,05$ ). В группе женщин-гипертоников ДД ЛЖ независимо ассоциировалась с возрастом ( $\beta=-0,44$ ;  $p<0,0005$ ), уровнем диастолического АД ( $\beta=-0,25$ ;  $p<0,05$ ) и индексом жесткости ( $\beta=-0,23$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 3.15). Данные по объему талии, ИМТ и индексу массы миокарда автоматически не включались в анализ в виду отсутствия корреляции с наличием диастолической дисфункции.

## **Заключение**

В ряде исследований приводятся данные о взаимосвязи диастолической дисфункции миокарда и развития ХСН с жесткостью сосудистой стенки и особенностью формирования отраженных пульсовых волн [120]. Сообщается о возможных гендерных различиях во влиянии ряда параметров артериальной жесткости на диастолические свойства миокарда ЛЖ [89].

Проведенный анализ показал, что артериальная жесткость ассоциируется с ухудшением диастолической функции ЛЖ у пациентов обоего пола, причем у женщин выявлялась ассоциация диастолической дисфункции ЛЖ только с индексом жесткости, а у мужчин – с индексом жесткости и повышением амплитуды отраженной волны – аугментационным индексом [23, 12]. В то же время нами не было обнаружено взаимосвязи между показателем жесткости артерий и характеристиками отраженной пульсовой волны с наличием ГЛЖ у мужчин и женщин страдающих эссенциальной гипертензией [10]. Данный факт, по-видимому, связан с влиянием антигипертензивной терапией, хоть и не регулярной, которую получали большинство обследованных нами пациентов до включения в исследование [20].

## ВЫВОДЫ

1. У больных эссенциальной гипертензией показатели жесткости артерий и аугментационный индекс ассоциированы с рядом традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: с полом, возрастом, уровнем периферического артериального давления, ожирением, курением. При этом у женщин наличие и выраженность факторов риска в большей степени взаимосвязаны с уровнем центрального систолического давления, а у мужчин – с величиной индекса аугментации.

2. У больных эссенциальной гипертензией выявлена взаимосвязь индекса аугментации со степенью снижения артериального давления в ночное время. У пациентов с сохранным суточным профилем артериального давления регистрируются наименьшие значения индекса аугментации.

3. Индекс аугментации, определяемый при помощи пальцевой фотоплетизмографии на основе контурного анализа пульсовой волны, ассоциируется с наличием и выраженностью каротидного атеросклероза. У больных эссенциальной гипертензией молодого и среднего возраста (до 60 лет) величина индекса аугментации более 25% с высокой чувствительностью (85,7%) позволяет прогнозировать наличие атеросклероза сонных артерий.

4. У больных эссенциальной гипертензией повышение жесткости артерий ассоциируется с ухудшением диастолической функции левого желудочка, причем у женщин выявляется ассоциация диастолической дисфункции миокарда только с индексом жесткости, а у мужчин – с индексом жесткости и аугментационным индексом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных эссенциальной гипертензией с высокими значениями индекса аугментации (>20%) рекомендуется проведение суточного мониторирования артериального давления для выявления лиц с нарушением суточного профиля артериального давления (ночной гипертензией).

2. У больных эссенциальной гипертензией молодого и среднего возраста (до 60 лет) на уровне первичного звена здравоохранения, а также в рамках популяционных и скринирующих исследований рекомендуется использование методики изучения артериальной жесткости при помощи пальцевой фотоплетизмографии на основании контурного анализа пульсовой волны для определения показаний к проведению дуплексного сканирования сонных артерий. При этом у больных эссенциальной гипертензией до 60 лет показанием к проведению дуплексного сканирования каротидных артерий является величина аугментационного индекса более 25%.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Беленков, Ю.Н.** Влияние шестимесячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние артериального русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / [Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская, Е.Ф. Железных, А.А. Щендрыгина] // Кардиология. – Москва, 2014. – Том 54. - №2. – С. 4-7.
- 2. Бойцов, С.А.** Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии [Текст] / С.А. Бойцов // Болезни сердца и сосудов. - 2006. - № 3. - С. 35-40.
- 3. Вальдман, А.В.** Барорецепторные рефлексы [Текст] / А.В. Вальдман, В.А. Алмазов, В.А. Цырлин. - Ленинград: Наука, 1988. - 143 с.
- 4.** Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) [Текст] / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2008. - №6. - Приложение 2. - С. 1-32.
- 5. Драпкина, О.М.** Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность [Текст] / О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова // Тер. Архив. – Москва, 2013. - № 11. – С. 75-80.
- 6. Кисляк, О.А.** Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. [Текст] / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова // Consillium Medicum. – Москва, 2009. - № 10. – С. 42-47.
- 7. Кобалава, Ж.Д.** Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. Под ред. проф. В.С. Моисеева. – М.: «Servier», 1999. – 234 с.
- 8. Козлов, С.Г.** Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца [Текст] / [С.Г. Козлов, Т.В. Балахонова, Х.А. Махмудова, М.И. Трипотень, М.В. Андриевская, А.Н. Рогоза] // Кардиология. – Москва, 2013. – Том 53. № 5. С. 13-19.

- 9. Лопатин, Ю.М.** Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии [Текст] / [Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин, М.В. Илюхина, В.В. Иваненко] // Сердечная недостаточность. – Москва, 2004. – Том 4. №5. - С. 130-131.
- 10. Мамасаидов, Ж.А.** Оценка ассоциации показателей артериальной жесткости с наличием гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / Ж.А. Мамасаидов // Вестник ОшГУ. – Ош, 2015. - №3. – С. 53 – 57.
- 11. Мамасаидов, Ж.А.** Артериальная жесткость как прогностический признак атеросклероза сонных артерий при эссенциальной гипертензии [Текст] / Ж.А. Мамасаидов // Вестник ОшГУ. – Ош, 2015. - №3. – С. 57 – 62.
- 12. Мамасаидов, Ж.А.** Взаимосвязь артериальной ригидности с выраженностью сердечно-сосудистого ремоделинга у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / Ж.А. Мамасаидов. // Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. – Бишкек, 2015. – №3. – С. 60-64.
- 13. Мартынов, А.И.** Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии [Текст] / [Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и соавт.] // Кардиология. – Москва, 2002. - №5. - С.19-22.
- 14. Милягин, В.А.** Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны [Текст] / [Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др.] // Функциональная диагностика. – 2004. - №1 – С. 33-39.
- 15. Назарова, О.А.** Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней [Текст] / О.А. Назарова, О.М. Масленникова, Ф.Ю. Фомин. - Иваново, 2007. - 96 с.
- 16. Недогода, С.В.** Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии [Текст] / [С.В. Недогода, Ю.М. Лопатин, Т.А. Чаляби и соавт.] // Южно-Российский медицинский журнал. – 2002. - №3. - С. 39-43.

- 17. Олейников, В.Э.** Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность [Текст] / [В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская и соавт.] // Рационал. фармакотерап. в кардиол. — 2011. — Том 6. - №7. — С. 685–689.
- 18. Орлова, Я. А.** Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции [Текст] / Орлова Я. А., Агеев Ф.Т. // Сердце. – 2006. – Том 2. № 5. – С. 65-69.
- 19. Полупанов, А.Г.** Взаимосвязь variability сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / [А.Г. Полупанов, Н.Б. Ческидова, Т.А. Романова, А.С. Джумагулова] // Артериальная гипертензия. – 2014. - № 2. – С. 113-119.
- 20. Полупанов, А.Г.** Центральное аортальное давление и сосудистая жесткость: влияние антигипертензивной терапии [Текст] / А.Г. Полупанов, Ж.А. Мамасаидов, Ю.Н. Гелесханова, Д.Б. Алимбекова. // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2015. – Т.15. - №11. – С. 134-137.
- 21. Полупанов, А.Г.** Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией [Текст] / А.Г. Полупанов, Ж.А. Мамасаидов, Ю.Н. Гелесханова, Д.А. Алимбекова, Н.Б. Ческидова, Т.А. Романова, А.С. Джумагулова // Артериальная гипертензия. - Санкт-Петербург, 2015. – Т. 21. - № 6. - С. 577-586.
- 22. Полупанов, А.Г.** Центральное аортальное давление и сосудистая жесткость: гендерные особенности взаимосвязи с сердечно-сосудистыми факторами риска [Текст] / А.Г. Полупанов, Ж.А. Мамасаидов, Ю.Н. Гелесханова, Д.Б. Алимбекова, Т.А. Романова // Профилактическая и клиническая медицина. - Санкт-Петербург, 2015. – Т. 57. - №4. - С. 103-108.
- 23. Полупанов, А.Г.** Гендерные особенности взаимосвязи сосудистой жесткости и диастолической функции ЛЖ у больных ЭГ [Текст] / А.Г. Полупанов, Ж.А. Мамасаидов, Д.Б. Алимбековой, Ю.Н. Гелесханова, Н.Б.



Ческидова, Т.А. Романова, А.С. Джумагулова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – Москва, 2016. - №2. - С. 21-25.

**24. Полупанов, А.Г.** Оценка жесткости артерий и возможность прогнозирования наличия каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях [Текст] / А.Г. Полупанов, Ж.А. Мамасаидов, Ю.Н. Гелесханова, Н.Б. Ческидова, Т.А. Романова, А.С. Джумагулова // Клиническая медицина. – Москва, 2016. – Т. 94 - № 3. – С. 211- 217.

**25.** Республиканский медико – информационный центр, таблицы структура причин смертности населения [Текст]. Бишкек - 2014.

**26. Рябиков, А.Н.** Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.Н. Рябиков, С.К. Малютина, С.В. Иванов // Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума. Под редакцией академика РАМН, профессора А.И.Мартынова. – Москва, 2007. – С. 15-30.

**27.** Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией [Текст] / [А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Н.М. Чихладзе и др.]. - М.: Атмосфера, 2008. - 72 с.

**28. Терещенко, С.Н.** Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности [Текст] / [С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия и соавт.] // Сердечная недостаточность. - 2000. - №2. – С. 61-66.

**29. Шляхто, Е.В.** Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью [Текст] / [Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г.] // Кардиология. – 1999. – № 2. С. 49-55.

**30.** 1986 guidelines for the treatment of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting [Text]. J Hypertens. - 1986 Jun. - Vol. 4. - № 3. – P. 383-386.

- 31. Abhayaratna, W.P.** Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients  $\geq$  65 years of age [Text] / [W.P. Abhayaratna, M.E. Barnes, M.F. O'Rourke et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. Vol. 98. - № 10. P. 1387-1392.
- 32. Agabiti-Rosei, E.** Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document [Text] / [E. Agabiti-Rosei, G. Mancia, M.F. O'Rourke et al.] // *Hypertension.* – 2007 Jul. – Vol. 50. - № 1. – P. 154-160.
- 33. Agabiti-Rosei, E.** Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events [Text] / E. Agabiti-Rosei, M. L. Muiesan // *Adv. Cardiol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 173—186.
- 34. Aggoun, Y.** Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia [Text] / [Y. Aggoun, D. Bonnet, D. Sidi et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2000 Sep. – Vol. 20. - № 9. – P. 2070-2075.
- 35. Airaksinen, K.E.** Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen [Text] / [K.E. Airaksinen, P.I. Salmela, M.K. Linnaluoto et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1993. – Vol. 27. № 6. - P. 942–945.
- 36. Aljaroudi, W.A.** Relationship between baseline resting diastolic function and exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing treadmill stress echocardiography: a cohort study [Text] / [W.A. Aljaroudi, M.Y. Desai, M.C. Alraies et al.] // *BMJ Open.* – 2012. – Vol. 2. - № 6.
- 37. Amar, J.** Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study [Text] / [J. Amar, J.B. Ruidavets, B. Chamontin et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. - P. 381-387.
- 38. Asmar, R.G.** Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement [Text] / R.G. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – P. 485–490.
- 39. Asmar, R.** Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications [Text] / R. Asmar. – Paris: Elsevier, 1999. - 167 p.

- 40. Avolio, A.P.** Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China [Text] / [A.P. Avolio, F.Q. Deng, W.Q. Li et al.] // *Circulation*. – 1985. – Vol. 71. - P. 202-210.
- 41. Baldassarre, D.** IMPROVE Study Group. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study [Text] / [D. Baldassarre, F. Veglia, A. Hamsten et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2013 Sep. – Vol. 33. - № 9. - P. 2273-2279.
- 42. Blacher, J.** Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients [Text] / J. Blacher, R.G. Asmar, S. Djane // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 1111–1117.
- 43. Blacher, J.** Impact of aortic stiffness on survival in endstage renal disease [Text] / [J. Blacher, A.P. Guerin, F.H. Verbeke et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. - P. 2434-2439.
- 44. Bouthier, J.D.** Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension [Text] / [J.D. Bouthier, N. De Luca, M.E. Safar et al.] // *Am. Heart J*. - 1985. – Vol. 109. - P. 1345–1352.
- 45. Boutouyrie, P.** Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study [Text] / [Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. - № 1. - P. 10—15.
- 46. Boutouyrie, P.** Measurement of arterial stiffness [Text] / P. Boutouyrie, B. Pannier // In: *Central aortic blood pressure*. Eds. Laurent S., Cockcroft J. – France, 2008. – P. 41-47.
- 47. Boutouyrie, P.** New techniques for assessing arterial stiffness [Text] / P. Boutouyrie // *Diabetes & Metabolism*. – 2008. – Vol. 34. – P. 21-26.
- 48. Boutouyrie, P.** EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study [Text] / [P. Boutouyrie, A. Achouba, P. Trunet, S. Laurent] // *Hypertension*. - 2010. - Vol. 55. - № 6. - P. 1314 - 1322.

- 49. Bos, W.J.** How to assess mean blood pressure properly at the brachial artery level [Text] / [W.J. Bos, E. Verrij, H.H. Vincent et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 24. - № 4. – P. 751-755.
- 50. Bots, M.L.** Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study [Text] / [M.L. Bots, A.W. Hoes, P.J. Koudstaal et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. - P. 1432–1437.
- 51. Brott, T. G.** ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery [Text] / [T. G. Brott, J. L. Halperin, S. Abbara et al.] // *Vasc. Med.* – 2011. – Vol. 16. - № 1. – P. 35—77.
- 52. Canepa, M.** Impact of central obesity on the estimation of carotid-femoral pulse wave velocity [Text] / [M. Canepa, M. AlGhatrif, G. Pestelli et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2014 Sep. – Vol. 7. - № 9. – P. 1209-1217.
- 53. Cecelja, M.** Increased wave reflection rather than central arterial stiffness is the main determinant of raised pulse pressure in women and relates to mismatch in arterial dimensions: a twin study [Text] / [M. Cecelja, B. Jiang, K. McNeill et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – V. 54. - № 8. – P. 695-703.
- 54. Cecelja, M.** Role of arterial stiffness in cardiovascular disease [Text] / M. Cecelja, P. Chowienczyk // *JRSM Cardiovasc Dis.* - 2012 Jul. – Vol. 31. – P. 1-4.
- 55. Chappey, O.** Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions [Text] / [O. Chappey, C. Dosquet, M-P. Wautier, J-L. Wautier] // *European Journal of Clinical Investigation.* - February 1997. – Vol. 27. - № 2. – P. 97–108.

- 56. Charlotte, J.** Comparison of estimates of central systolic blood pressure and peripheral augmentation index obtained from the Omron HEM-9000AI and SphygmoCor systems [Text] / [J. Charlotte, A. Richardson, M. Kaisa et al.] // *Artery research*. – 2009. – Vol. 3. - P. 24-31.
- 57. Chatterjee, K.** Systolic and diastolic heart failure: Differences and Similarities [Text] / K. Chatterjee, B. Massie // *J. Cardiac. Fail.* – 2007. – Vol. 13. - № 7. – P. 569-576.
- 58. Chen, C.-H.** Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. validation of generalized transfer function [Text] / [C.H. Chen, N. Erez, B. Fetis et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1827–1836.
- 59. Cohn, J.N.** From hypertension to heart failure [Text] / J.N. Cohn // *Eur Heart J.* – 2000. - Suppl. A. - P. A2 – A5.
- 60. Conway, J.** Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal [Text] / [J. Conway, N. Boon, J.V. Jones, P. Sleight] // *Hypertension*. - 1983 Sep-Oct. – Vol. 5. - № 5. - P. 746-748.
- 61. Cruickshank, K.** Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function [Text] / [K. Cruickshank, L. Riste, S.G. Anderson et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. - P. 2085-2090.
- 62. Cwynar, M.** Blood pressure and arterial stiffness in patients with high sodium intake in relation to sodium handling and left ventricular diastolic dysfunction status [Text] / [M. Cwynar, J. Gąsowski, T. Stompór et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29. - № 10. – P. 583-591.
- 63. Daemen, J.** Diastolic dysfunction and arterial stiffness: the chicken or the egg [Text] / J. Daemen // *Neth. Heart J.* – 2013. – Vol. 21. - № 5. – P. 219—221
- 64. Danchin, N.** Aortic pulse pressure is related to the presence and extent of coronary artery disease in men undergoing diagnostic coronary angiography: a multicenter study [Text] / [N. Danchin, A. Benetos, M. Lopez-Sublet et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2004 Feb. – Vol. 17. - № 2. - P. 129-133.

- 65. Dart, A.M.** Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives [Text] / [A.M. Dart, C.D. Gatzka, B.A. Kingwell et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. - P. 785-790.
- 66. Davies, J.E.** Express pressure integral predicts cardiovascular events independent of other risk factors in the conduit artery functional evaluation substudy of Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [Text] / [J.E. Davies, P. Lacy, T. Tillin et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64. - № 1. - P. 60-68.
- 67. Devereux, R.B.** Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method [Text] / R.B. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. - 1977 Apr. – Vol. 55. - № 4. - P. 613-618.
- 68. Devereux, R.B.** Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis [Text] / R.B. Devereux // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. - P. 885-887.
- 69. Fagard, R.** Optimal definition of daytime and nighttime blood pressure [Text] / [R. Fagard, J. Staessen, L. Thijs] // *Blood press. Monit.* – 1997. - Vol. 2. - № 6. – P. 315-321.
- 70. Failla, M.** Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility [Text] / [M. Failla, A. Grappiolo, S. Carugo et al.] // *J. Hypertens.* - 1997. – Vol. 15 (Suppl. 12). – P. 1659–1664.
- 71. Fantin, F.** Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? [Text] / [F. Fantin, A. Mattocks, C.J. Bulpitt et al.] // *Age Ageing*. - 2007 Jan. – Vol. 36. - № 1. - P. 43-48.
- 72. Filipovsky, J.** Predictive value of central blood pressure and arterial stiffness for cardiovascular events [Text] / J. Filipovsky // In: *Central aortic blood pressure*. Eds. Laurent S., Cockcroft J. – France, 2008. – P. 61-67.
- 73. Friedewald, W.T.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge [Text] / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // *Clin. Chem.* – 1972 Jun. – Vol. 18. - № 6. - P. 499-502.
- 74. Fromm, A.** Risk factors and their impact on carotid intima-media thickness in young and middle-aged ischemic stroke patients and controls: the Norwegian Stroke

in the Young Study [Text] / [A. Fromm, O.A. Haaland, H. Naess et al.] // BMC Res Notes. - 2014 Mar. – Vol. 26. - № 7. - P. 176.

**75. Gomes-Marcos, M.A.** Relationship between electrocardiographic left ventricular hypertrophy criteria and vascular structure and function parameters in hypertensive patients [Text] / [M.A. Gomes-Marcos, J.I. Recio-Rodriguez, M.C. Patino-Alonso et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2014. – Vol. 28. - № 3. - P. 186-192.

**76. Goto, T.** Relationship between effective arterial elastance, total vascular resistance, and augmentation index at the ascending aorta and left ventricular diastolic function in older women [Text] / [T. Goto, N. Ohte, H. Fukuta et al.] // Circ. J. – 2013. – Vol. 77. - № 1. - P. 123-129.

**77.** 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) [Text]. Journal of hypertension. - 2013 Jul. – Vol. 31. - № 7. – P. 1281-357.

**78. Harloff, A.** Combined measurement of carotid stiffness and intima—media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke [Text] / [A. Harloff, C. Strecker, M. Reinhard et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2708—2712.

**79. Hayward, C.S.** Arterial pulse wave velocity and heart rate [Text] / [C.S. Hayward, A.P. Avolio, M.F. O'Rourke et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. - P. 8-9.

**80. Hoeks, A.P.** Assessment of the distensibility of superficial arteries [Text] / [A.P. Hoeks, P.J. Brands, F.A. Smeets, R.S. Reneman ] // Ultrasound Med. Biol. – 1990. – Vol. 16. - P. 121-128.

**81. Imanishi, R.** High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of coronary artery disease in men [Text] / [R. Imanishi, S. Seto, G. Toda, et al.] // Hypertens Res. – 2004. – Vol. 27. - № 2. – P. 71-78.

**82. Izzo, J.L. Jr.** Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome [Text] / J.L. Jr. Izzo // Curr. Opin. Cardiol. - 2004 Jul. – Vol. 19. - № 4. - P. 341-352.

- 83. Jankowski, P.** Ascending aortic blood pressure waveform may be related to the risk of coronary artery disease in women, but not in men [Text] / [P. Jankowski, K. Kawecka-Jaszcz, D. Czarnecka, L. Bryniarski] // J. Hum. Hypertens. - 2004 Sep. – Vol. 18. - № 9. – P. 643-648.
- 84. Jerrard-Dunne, P.** Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness [Text] / [P. Jerrard-Dunne, A. Mahmud, J. Feely] // J. Hypertens. - 2007 Jun. - Vol. 25. - № 6. - P. 1233-1239.
- 85. Kannel, W.B.** Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study [Text] / [W.B. Kannel, P.A. Wolf, D.L. McGee et al.] // JAMA. - 1981 Mar 27. – Vol. 245. - № 12. - P. 1225-1229.
- 86. Kannel, W.B.** Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension [Text] / W.B. Kannel] // Europ. Heart. J. – 1992. – Vol. 13. - P. 82-88.
- 87. Kelly, R.** Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique [Text] / R. Kelly, D. Fitchett // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20. - № 4. – P. 952-963.
- 88. Kesse-Guyot, E.** Associations between dietary patterns and arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and atherosclerosis [Text] / [E. Kesse-Guyot, A.C. Vergnaud, L. Fezeu et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2010 Dec. – Vol. 17. - № 6. - P. - 718-724.
- 89. Kim, G.** The clinical usefulness of central hemodynamics to evaluate diastolic dysfunction in subjects without hypertension [Text] / [G. Kim, J.H. Kim, K.W. Moon et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2014. – Vol. 9. - P. 527-533.
- 90. Kim, H.L.** Association between invasively measured central aortic pressure and left ventricular diastolic function in patients undergoing coronary angiography [Text] / [H.L. Kim, J.B. Seo, W.Y. Chung et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015. – Vol. 28. - № 3. - P. 393-400.
- 91. Kingwell, B.A.** Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk [Text] / [B.A. Kingwell, C.D. Gatzka] // J. Hypertens. - 2002 Dec. – Vol. 20. - № 12. - P. 2337-2340.



- 92. Koivistoinen, T.** Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey [Text] / [T. Koivistoinen, M. Virtanen, N. Hutri-Kähönen et al.] // *Atherosclerosis*. - 2012 Feb. – Vol. 220. - № 2. – P. 387-393.
- 93. Kool, M.J.** Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers [Text] / [M. J. Kool, A. P. Hoeks, H. A. Struijker et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - December 1993. – Vol. 22. - № 7. – P. 1881–1886.
- 94. Kroeker, E.J.** Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man [Text] / E.J. Kroeker, E.H. Wood // *Circ. Res.* - 1955 Nov. – Vol. 3. - № 6. - P. 623-632.
- 95. Krzesiński, P.** Sex determines cardiovascular hemodynamics in hypertension [Text] / [P. Krzesiński, A. Stańczyk, G. Gielerak et al.] // *J. Hum. Hypertens.* - 2015 Oct. – Vol. 29. - № 10. – P. 610-617.
- 96. Krzesiński, P.** The hemodynamic patterns in hypertensive men and women of different age [Text] / [P. Krzesiński, A. Stańczyk, G. Gielerak, K. Piotrowicz] // *J Hum Hypertens*. - 2016 Mar. – Vol. 30. - № 3. - P. 177-185.
- 97. Lacolley, P.** Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness [Text] / P. Lacolley, V. Regnault // In: *Central aortic blood pressure*. Eds. Laurent S., Cockcroft J. – France, 2008. - P. 27-34.
- 98. Lantelme, P.** White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses [Text] / [P. Lantelme, H. Milon, C. Gharib et al.] // *Hypertension*. - 1998 Apr. – Vol. 31. - № 4. - P. 1021-1029.
- 99. Latham, R.D.** Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures [Text] / [R.D. Latham, N. Westerhof, P. Sipkema et al.] // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72. - P. 1257-1269.
- 100. Laurent, S.** Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans [Text] / [S. Laurent, B. Caviezel, L. Beck et al.] // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 23. – P. 878-883.

- 101. Laurent, S.** Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients [Text] / [S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar, et al.] // Hypertension. – 2001. - Vol. 37. – P. 1236-1241.
- 102. Laurent, S.** European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications [Text] / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // Eur. Heart J. – 2006. Nov. - Vol. 27. - № 21. – P. 2588-2605.
- 103. Lazzini, A.** Cardiovascular disease: an economical perspective [Text] / A. Lazzini, S. Lazzini // Curr. Pharm. Des. – 2009. – Vol. 15. - № 10. - P. 1142-1156.
- 104. Lehmann, E.D.** Arterial Wall Compliance in Diabetes [Text] / E.D. Lehmann, R.G. Gosling, P.H. Sönksen // Diabetic Medicine. - March 1992. – Vol. 9. - № 2. - P. 114–119.
- 105. Leite-Moreira, A.F.** Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure [Text] / A.F. Leite-Moreira // Heart. – 2006. – Vol. 92. - № 5. - P. 712-718.
- 106. Levy, D.** Diversity of patterns of hypertrophy in patients with systemic hypertension and marked left ventricular wall thickening [Text] / [D. Levy, H. Maron] // Am. J. Cardiol. – 1990. - Vol. 65. - P. 874-881.
- 107. Li, A.E.** Using MRI to Assess Aortic Wall Thickness in the Multiethnic Study of Atherosclerosis: Distribution by Race, Sex, and Age [Text] / [A.E. Li, I. Kamel, F. Rando et al.] // American Journal of Roentgenology. - March 2004. – Vol. 182. - № 3. – P. 593-597.
- 108. Li, L.H.** Isolated nocturnal hypertension and arterial stiffness in a Chinese population [Text] / [L.H. Li, Y. Li, Q.F. Huang et al.] // Blood Press. Monit. - 2008 Jun. – Vol. 13. - № 3. - P. 157-159.
- 109. Li, Y.** Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study [Text] / [Y. Li, J.A. Staessen, L. Lu et al.] // Hypertension. – 2007 Aug. – Vol. 50. - № 2. - P. 333-339.

- 110. Liang, Y. L.** Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function [Text] / [Y. L. Liang, L. M. Shiel, H. Teede et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 6—11.
- 111. Lindenfeld, J.** Management of asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline [Text] / [J. Lindenfeld, N.M. Albert, J.P. Boehmer et al.] // J. Card. Fail. – 2010. – Vol. 16. - № 6. - P. 57-60.
- 112. Livingstone, K.M.** Does dairy food intake predict arterial stiffness and blood pressure in men? Evidence from the Caerphilly Prospective Study [Text] / [K.M. Livingstone, J.A. Lovegrove, J.R. Cockcroft et al.] // Hypertension. – 2013 Jan. – Vol. 61. № 1. - P. 42-47.
- 113. London, G.M.** Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure [Text] / [G.M. London, J. Blacher, B. Pannier et al.] // Hypertension. - 2001 Sep. – Vol. 38. - № 3. - P. 434-438.
- 114. Mackenzie, I.S.** Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension [Text] / [I.S. Mackenzie, C.M. McEniery, Z. Dhakam et al.] // Hypertension. - 2009. - V. 54. - № 2. - P. 409-413.
- 115. Maeder, M.T.** Heart failure with normal left ventricular ejection fraction [Text] / M.T. Maeder, D.M. Kaye // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. - № 11. – P. 905-918.
- 116. Mahmud, A.** Effect of angiotensin ii receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction [Text] / A. Mahmud, J. Feely // Am. J. Hypertens. – 2002, Dec. – Vol. 15. - № 12. - P. 1092-1095.
- 117. Mancia, G.** Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring [Text] / G. Mancia // Am. J. Hypertens. - 1989 Feb. - Vol. 2. - P. 50-54.
- 118. Mancia, G.** Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 [Text] / [G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 1. – P. 7-94.

- 119. Manisty, C.H.** Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy [Text] / [C.H. Manisty, A. Zambanini, K.H. Parker et al.] // Hypertension. - 2009. - Vol. 54. - № 4. - P. 724 - 730.
- 120. Masoudi, F.A.** Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular function [Text] / [F.A. Masoudi, E.P. Havranek, G. Smith et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. – Vol. 41. - № 2. P. 217-223.
- 121. Matsui, Y.** Association between home arterial stiffness index and target organ damage in hypertension: comparison with pulse wave velocity and augmentation index [Text] / [Y. Matsui, J. Ishikawa, S. Shibasaki et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219. - № 2. - P. 637-642.
- 122. Meinders, J.M.** Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms [Text] / [J.M. Meinders, L. Kornet, P.J. Brands, A.P. Hoeks] // Ultrason Imageing. – 2001. – Vol. 23. - P. 199-215.
- 123. McEleavy, O.D.** Higher carotid-radial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes [Text] / [O. D. McEleavy, R. W. McCallum, J. R. Petrie et al.] // Diabetic Medicine. - March 2004. – Vol. 21. - № 3. – P. 262–266.
- 124. McEniery, C.M.** ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) [Text] / [C.M. McEniery, Yasmin, I.R. Hall et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. Nov. – Vol. 46. - № 9. - P. 1753-1760.
- 125. McEniery, C.M.** ENIGMA Study Investigators. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults [Text] / [C.M. McEniery, Yasmin, S. Wallace et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. - № 1. - P. 221-226.
- 126. McEniery, C.M.** Age, hypertension and arterial function [Text] / [C.M. McEniery, I.B. Wilkinson, A.P. Avolio] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2007. Jul. – Vol. 34. - № 7. - P. 665-671.

- 127. McEniery, C.M.** Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure [Text] / C.M. McEniery, J.R. Cockcroft // In: Central aortic blood pressure. Eds. Laurent S., Cockcroft J. - France, 2008. - P. 55-60.
- 128. Millasseau, S.C.** Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse [Text] / [S.C. Millasseau, F.G. Guigui, R.P. Kelly et al.] // Hypertension.- 2000. – Vol. 36. - P. 952-956.
- 129. Mitchell, G.F.** Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship [Text] / [G.F. Mitchell, Y. Lacourcière, J.P. Ouellet et al.] // Circulation. - 2003 Sep 30. – Vol. 108. - № 13. - P. 1592-1598.
- 130. Mitchell, G.F.** Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study [Text] / [G.F. Mitchell, H. Parise, E.J. Benjamin et al.] // Hypertension. - 2004 Jun. – Vol. 43. - № 6. - P. 1239-1245.
- 131. Mitchell, G.F.** Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study [Text] / [G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 505–511.
- 132. Mitu, F.** Significance of arterial stiffness and relationship with other noninvasive methods for the assessment of subclinical atherosclerosis inpatients with metabolic syndrome [Text] / [F. Mitu, O. Mitu, C. Dimitriu et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. - 2013 Jan-Mar. – Vol. 117. - № 1. - P. 59-64.
- 133. Mohammed, M.** Arterial stiffness changes in patients with cardiovascular risk factors but normal carotid intima-media thickness. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC) [Text] / [M. Mohammed, C. Zito, M. Cusmà-Piccione et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). - 2013 Sep. – Vol. 14. - № 9. – P. 622-628.
- 134.** MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid

Surgery Trialists' (ECST) Collaborative Group [Text]. Lancet. - 1991 May 25. – Vol. 337. - № 8752. – P. 1235-1243.

**135. Nakamura, K.** Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis [Text] / [Nakamura K., Tomaru T., Yamamura S., et al.] // Circ. J. – 2008. – Vol. 72. P. 598-604.

**136. Nambi, V.** Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study [Text] / [V. Nambi, L. Chambless, A.R. Folsom et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. - P. 1600–1607.

**137. Nambi, V.** Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / [V. Nambi, L. Chambless, M. He et al.] // Eur. Heart J. 2012 Jan. – Vol. 33. - № 2. – P. 183-190.

**138. Nichols W.W.** McDonald's Blood Flow in Arteries. 4<sup>th</sup> Editions [Text]: Theoretical, Experimental and Clinical Principles / W.W. Nichols, M.F. O'Rourke // London: Edward Arnold, 1998. – 568 p.

**139. Nichols W.W.** McDonald's Blood Flow in Arteries. Sixth Edition [Text]: Theoretical, Experimental and Clinical Principles / W.W. Nichols, C. Vlachopoulos, M. O'Rourke // - London, UK: CRC Press, 2005. – 768 p.

**140. Ohkubo, T.** Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan [Text] / [T. Ohkubo, Y. Imai, I. Tsuji et al.] // J. Hypertens. - 1998 Jul. – Vol. 16. - № 7. - P. 971-975.

**141. O'Leary, D.H.** Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group [Text] / [D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. - P. 14–22.

- 142. O'Rourke, M.F.** Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function [Text] / M. F. O'Rourke // *Physiological Reviews* Published. - 1 April 1982. - Vol. 62. - № 2. – P. 570-623.
- 143. O'Rourke, M.F.** Mechanical principles in arterial disease [Text] / M.F. O'Rourke // *Hypertension*. - 1995 Jul. – Vol. 26. - № 1. - P. 2-9.
- 144. O'Rourke, M.F.** Arterial stiffness [Text] / M.F. O'Rourke, G. Mancia // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1–4.
- 145. O'Rourke, M.F.** Changes in wave reflection with advancing age in normal subjects [Text] / M.F. O'Rourke, W.W. Nichols] // *Hypertension*. - 2004 Dec. – Vol. 44. - № 6. – P. 10-11.
- 146. Pannier, B.** Methods and devices for measuring arterial compliance in humans [Text] / [B. Pannier, A.P. Avolio, A. Hoeks et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 743-753.
- 147. Pauca, A.L.** Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? [Text] / [A.L. Pauca, S.L. Wallenhaupt, N.D. Kon, W.Y. Tucker] // *Chest*. - 1992 Oct. – Vol. 102. - № 4. - P. 1193-1198.
- 148. Pauca, A.L.** Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform [Text] / A.L. Pauca, M.F. O'Rourke, N.D. Kon // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 932-937.
- 149. Paulus, W.J.** How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology [Text] / [W.J. Paulus, C. Tschöpe, J.E. Sanderson et al.] // *Eur. Heart J.* - 2007. – Vol. 28. - № 20. - P. 2539-2550.
- 150. Peters, S.A.** Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review [Text] / [S.A. Peters, H.M. den Ruijter, M.L. Bots, K.G. Moons] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. - P. 177–184.
- 151. Polak, J.F.** The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis [Text] / [J.F.

Polak, M. Szklo, R.A. Kronmal et al.] // J. Am. Heart Assoc. - 2013 Apr. - Vol. 2. - № 2. – P. 1 - 11.

**152. Portaluppi, F.** Alterations of sleep and circadian blood pressure profile [Text] / [F. Portaluppi, P. Cortelli, F. Provini et al.] // Blood Press Monit. - 1997 Dec. – Vol. 2. - № 6. - P. 301-313.

**153. Rabkin, S.W.** Correlation of pulse wave velocity with left ventricular mass in patients with hypertension once blood pressure has been normalized [Text] / S.W. Rabkin, S.H. Chan // Heart Int. - 2012 Feb. – Vol. 3. - № 7. – P. 27 - 31.

**154. Recio-Rodriguez, J.I.** Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive [Text] / [J.I. Recio-Rodriguez, M.A. Gomez-Marcos, M.C. Patino-Alonso et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. - 2012 Feb 1. – Vol. 12. - № 3. – P. 1-8.

**155. Redfield, M.M.** Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study [Text] / [M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, B.A. Borlaug et al.] // Circulation. – 2005. – V. 11. - № 15. – P. 2254-2262.

**156. Remington, J.W.** Formation of peripheral pulse contour in man [Text] / J.W. Remington, E.H. Wood // J. Appl. Physiol. - 1956 Nov. – Vol. 9. - № 3. - P. 433-442.

**157. Roman, M.J.** Impact of arterial stiffening on left ventricular structure [Text] / [M.J. Roman, A. Ganau, P.S. Saba et al.] // Hypertension. - 2000 Oct. – Vol. 36. - № 4. - P. 489-494.

**158. Roman, M.J.** Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study [Text] / [M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer et al.] // Hypertension. - 2007 Jul. – Vol. 50. - № 1. – P. 197-203.

**159. Roman, M.J.** Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study [Text] / [M.J. Roman, P.M. Okin, J.R. Kizer et al.] // J. Hypertens. – 2010 Feb. – Vol. 28. - № 2. - P. 384-388.

**160. Rosenbaum, D.** Radial augmentation index is a surrogate marker of atherosclerotic burden in a primary prevention cohort [Text] / [D. Rosenbaum, P.



Giral, J. Chapman et al.] // *Atherosclerosis*. - 2013 Dec. – Vol. 231. - № 2. – P. 436-441.

**161. Russo, C.** Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function [Text] / [C. Russo, Z. Jin, V. Palmieri et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. - № 2. - P. 362-368.

**162. Safar, M.E.** Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications [Text] / M.E. Safar // *J. Hypertens.* – 1989 Oct. – Vol. 7. - № 10. - P. 769-776.

**163. Safar, M.E.** Arterial structure in hypertension and the effects of angiotensin converting enzyme inhibition [Text] / M.E. Safar, B.I. Levy, G.M. London // *J. Hypertens Suppl.* - 1992 Jul. – Vol. 10. - № 5. - P. 51-57.

**164. Safar, M.E.** Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease [Text] / [M.E. Safar, J. Blacher, B. Pannier et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. - № 3. – P. 735-738.

**165. Safar, M.E.** Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases [Text] / M.E. Safar, B.I. Levy, H. Struijker-Boudier // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. - № 22. – P. 2864—2869.

**166. Safar, M.E.** Blood pressure components in clinical hypertension [Text] / M.E. Safar, H. Smulyan // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2006. – Vol. 8. - № 9. – P. 659–666.

**167. Scantlebury, D.C.** Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? [Text] / D.C. Scantlebury, B.A. Borlaug // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26. - № 6. - P. 562-568.

**168. Schram, M.T.** Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries. Advanced Glycation End Products Are Associated With Pulse Pressure in Type 1 Diabetes. The EURODIAB Prospective Complications Study [Text] / [M.T. Schram, C.G. Schalkwijk, A.H. Bootsma et al.] // *Hypertension*. - 2005. – Vol. 46. - P. 232-237.

- 169. Sehestedt, T.** Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE [Text] / [T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.
- 170. Selcuk, A.** Skinfold thickness as a predictor of arterial stiffness: obesity and fatness linked to higher stiffness measurements in hypertensive patients [Text] / [A. Selcuk, F. Bulucu, F. Kalafat et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2013. – Vol. 35. - № 6. – P. 459-464.
- 171. Selwaness, M.** Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study [Text] / [M. Selwaness, Q. van den Bouwhuijsen, F.U. Mattace-Raso et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2014 Apr. – Vol. 34. - № 4. - P. 927-932.
- 172. Shinohata, R.** Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension [Text] / [R. Shinohata, T. Nakatsu, Y. Yuki et al.] // J. Hypertens. - 2008 Mar. – Vol. 26. - № 3. - P. 535-543.
- 173. Shirai, K.** A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI) [Text] / [K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2006. - Vol. 13. - P. 101-107.
- 174. Shirai, K.** A New World of Vascular Function Developed by CAVI [Text] / K. Shirai // CAVI as a Novel Indicator of Vascular Function. Toho University. – Japan, 2009. - P. 16-29.
- 175. Shokawa, T.** Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study [Text] / [T. Shokawa, M. Imazu, M. Yamamoto et al.] // Circ. J. – 2005. – Vol. 69. - P. 259-264.
- 176. Simon, A.C.** Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension [Text] / [A.C. Simon, J. Levenson, J. Bouthier et al.] // Hypertension. – 1985. – Vol. 7. - P. 675-680.
- 177. Stephanis, C.G.** On the elastic properties of arteries [Text] / C.G. Stephanis, D.E.Mourmouras, D.G. Tsagadopoulos // J. Biomech. – 2003. – Vol. 36. – P. 1727–1731.

- 178. Tarnoki, A.D.** Association of body mass index with arterial stiffness and blood pressure components: a twin study [Text] / [A.D. Tarnoki, D.L. Tarnoki, L.H. Bogl et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013 Aug. – Vol. 229. - № 2. - P. 388-395.
- 179. Teichholz, L.E.** Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in presence or absence of asynergy [Text] / [L.E. Teichholz, T. Kreulen, M.V. Herman, R. Gorlin] // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – Vol. 37. - № 1. – P. 7-11.
- 180. Theophilus, E.** Epidemiology of diastolic heart failure [Text] / E. Theophilus, O. Redfield, M. Redfield] // *Progress in Cardiovasc Dis.* – 2005. - Vol. 47. - № 5. - P. 320-332.
- 181. Tomiyama, H.** Influences of age and gender on results of noninvasive brachial–ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12 517 subjects [Text] / [H. Tomiyama, A. Yamashina, T. Arai et al.] // *Atherosclerosis*. - February 2003. – Vol. 166. - № 2. – P. 303–309.
- 182. Van der Heijden-Spek, J.J.** Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study [Text] / [J.J. van der Heijden-Spek, J.A. Staessen, R.H. Fagard et al.] // *Hypertension*. – 2000 Feb. - Vol. 35. - № 2. - P. 637-642.
- 183. Van Popele, N. M.** Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study [Text] / [N.M. Van Popele, D.E. Grobbee, M.L. Bots et al.] // *Stroke*. – 2001. - Vol 32. – P. 454—460.
- 184. Verdecchia, P.** Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis [Text] / P. Verdecchia, C. Porcellati // *Am. J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 6. - P. 207-210.
- 185. Verdecchia, P.** Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension [Text] / P. Verdecchia, C. Porcelatti, G. Schilattci // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 24. – P. 793–801.
- 186. Vlachopoulos, C.** Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis [Text] / [C.

Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. - № 13. – P. 1318—1327.

**187. Wahlqvist, M.L.** Diabetes and macrovascular disease: risk factor for atherogenesis and non-invasive investigation of arterial disease [Text] / [M.L. Wahlqvist, I.R. Relf, K.A. Myers et al.] // Hum. Nutr. Clin. Nutr. – 1984. - Vol. 38. - P. 175–184.

**188. Wang, K.L.** Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? [Text] / [K.L. Wang, H.M. Cheng, S.Y. Chuang et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. - № 3. – P. 461-467.

**189. Wang, K.L.** Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study [Text] / [K.L. Wang, H.M. Cheng, S.H. Sung et al.] // Hypertension. - 2010 Mar. – Vol. 55. - № 3. - P. 799-805.

**190. Westerhof, N.** The arterial Windkessel [Text] / N. Westerhof, J.W. Lankhaar, B.E. Westerhof // Med. Biol. Eng. Comput. – 2009 Feb. – Vol. 47. - № 2. - P. 131-41.

**191. Wilkinson, I.B.** The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans [Text] / [I.B. Wilkinson, H. MacCallum, L. Flint et al.] // J. Physiol. - 2000 May 15. – Vol. 525. - № 1. - P. 263-270.

**192. Wilkinson, I.B.** Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia [Text] / I.B. Wilkinson, K. Prasad, A. Thomas // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1005–1011.

**193. Williams, B.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study [Text] / [B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. - № 9. - P. 1213-1225.

**194. Williams, B.** Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate [Text] / [B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009 Aug 18. – Vol. 54. - № 8. – P. 705-713.

- 195.** World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee [Text]. *J. Hypertens.* – 1999. - Vol. 17. - P 151-183.
- 196.** World Health Organization Mortality Database: Tables. URL: <http://www.who.int/entity/healthinfo/morttables/en/index.html> WHO, 2005.
- 197. Yamashina, A.** Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement [Text] / [A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda et al.] // *Hypertens Res.* – 2002. – Vol. 25. – P. 359-364.
- 198. Zanchetti, A.** Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial [Text] / [A. Zanchetti, M.G. Bond, M. Hennig et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. - P. 2422–2427.
- 199. Zito, C.** Interplay between arterial stiffness and diastolic function: a marker of ventricular-vascular coupling [Text] / [C. Zito, M. Mohammed, M.C. Todaro et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2014 – Vol. 15. - № 11. – P. 788-796.
- 200. Zouein, F.A.** Heart failure with preserved ejection fraction: emerging drug strategies. / [F.A. Zouein, L.E. de Castro Brás, D.V. da Costa et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 62. - № 1. - P. 13-21.