

I.I. Князькова, професор кафедри клінічної фармакології
Харківського національного медичного університету
А.В. Жадан, доцент кафедри кардіології і функціональної діагностики
Харківської медичної академії післядипломної освіти
А.О. Несен, д.мед.н., завідувач відділу популяційних досліджень
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Артеріальна ригідність як чинник ризиків і лікувальна мішень при артеріальній гіпертензії

Головне призначення серцево-судинної системи полягає в забезпеченні кровопостачання різних органів і тканин організму. Це можливо завдяки скороченням серця і викиду в аорту певного об'єму крові, а також проведенню крові по судинах (транспортна функція судин) та перетворенню пульсуючого потоку в безперервний кровоток у мікроциркуляторному руслі (демпфуюча функція судин) [1]. Ефективна робота серцево-судинної системи багато в чому визначається демпфувальними властивостями її магістральних судин.

До структури судинної стінки входять білки (еластин і колаген), які разом із гладеньком'язовими клітинами і їх тонусом визначають ригідність судин. Стінка аорти та її великі гілки містять здебільшого еластин. Такі судини відносять до еластичного типу. Чим далі від центру до периферії, тим менше еластичних волокон містить судинна стінка, в якій збільшується кількість колагену зі значно більшою жорсткістю, а також м'язових волокон, які підвищують опір судин при їх розтягуванні [2].

Скорочення серця генерують пульсову хвилю, яка поширюється уздовж артеріальних стінок. Домінуюча роль аорти та магістральних артерій полягає у перетворенні переривчастого систолічного викиду в безперервний периферичний кровообіг [3]. Вона здійснюється завдяки істотній різниці в пружно-еластичних властивостях судин у центрі і на периферії. Рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у напрямку від центру до периферії підвищується (ампліфікація тиску). Це зумовлено градієнтом жорсткості уздовж артеріального дерева. Крім того, пульсова хвиля, генерована лівим шлуночком (ЛШ), поширюючись по судинах, по ходу зустрічається з ділянками високого опору (імпедансу), такими як біфуркації, стенози, резистивні судини, де відбувається

відображення пульсових хвиль і накладання їх у місці утворення на ударну пульсову хвилю. Відбиваючись, у фазу діастолі пульсова хвиля повертається у висхідну аорту, підвищуючи у ній тиск, сприяє посиленню коронарної перфузії. Цей момент часу, витрачений на повернення в абсорбуючу її аорту, дає змогу пульсовій хвилі не накладатися на систолу і не впливає на САТ [4].

Однією зі значущих характеристик судин еластичного типу є жорсткість, або ригідність, яка визначає здатність артеріальної стінки до опору деформації [5]. Відомо, що стінки великих артерій, особливо аорти, з віком ущільнюються і втрачають еластичність. Відбувається потовщення артеріальної стінки як за рахунок інтими, так і медії. Артерії еластичного типу необоротно дилатуються, що призводить до стійкого збільшення їх просвіту [6]. Збільшення жорсткості аорти відбувається при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії (АГ), порушенні толерантності до глюкози, цукровому діабеті та ін. [7].

Ригідна аорта не розтягується належним чином під впливом потоку крові, що призводить до збільшення характеристичного імпедансу аорти, тобто відношення пульсового тиску в аорті до пульсової зміни потоку у ній і до раннього відображення пульсової хвилі [8]. Характеристичний імпеданс аорти визначає підйом тиску в аорті від початку до піку потоку крові з ЛШ в аорту [9]. Цей період в осіб 20-річного віку триває приблизно 100 мс, при цьому тиск в аорті змінюється на 20 мм рт. ст. У процесі старіння в осіб віком 80 років аортальний характеристичний імпеданс підвищується вдвічі, що веде до підвищення тиску в аорті до 40 мм рт. ст. [10].

Класичним показником ригідності артеріальної стінки вважається швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) в аорті [11]. Це швидкість, з якою пульсові коливання кровотоку, тиску і

об'єму поширюються по сегментах судинного дерева. Величина цього показника в значній мірі залежить від відношення товщини стінки судин до їх радіуса і еластичності [12]. Чим більше розтягується судина, тим повільніше поширюється і швидше слабшає пульсова хвиля і, навпаки, чим ригідніша й товща судина і менший її радіус, тим вище ШППХ. Визначається цей показник відношенням дистанції поширення пульсової хвилі до затримки по часу між двома хвилями: першою, викликаною систолою серця, і другою, що з'являється в результаті відображення першої хвилі від біфуркації аорти та інших перешкод.

Доведено зв'язок ШППХ з віком, статтю, рівнями артеріального тиску (АТ), концентрацією холестерину, палінням, індексом маси тіла та іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань [13]. Продемонстровано, що ШППХ є незалежним предиктором ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсультів у практично здорових людей. Так, в Роттердамському дослідженні [14], що включало 2835 практично здорових осіб, ризик серцево-судинних захворювань підвищувався зі зростанням ШППХ. Пороговим значенням для виявлення підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень визнана величина ШППХ > 10 м/с [15].

Центральний (аортальний) і периферичний артеріальний тиск

Сума прямої і відображених пульсових хвиль відрізняється на різних судинах, у результаті АТ (передусім САТ) відрізняється в різних магістральних судинах і не збігається з виміряним на плечі. Ступінь підвищення САТ у периферичних артеріях відносно САТ в аорті сильно варіюється у різних суб'єктів і визначається модулем еластичності досліджуваних артерій і віддаленістю місця вимірювання [1]. З огляду на це манжеточний тиск у плечовій артерії не завжди відповідає тиску в нижній аорті. Певний внесок у підвищення АТ у плечовій артерії відносно АТ в аорті вносить збільшення жорсткості її стінки, а значить, необхідність створення більшої компресії в манжеті. На відміну від периферичного АТ, рівень центрального АТ модулюється еластичними характеристиками великих артерій, а також

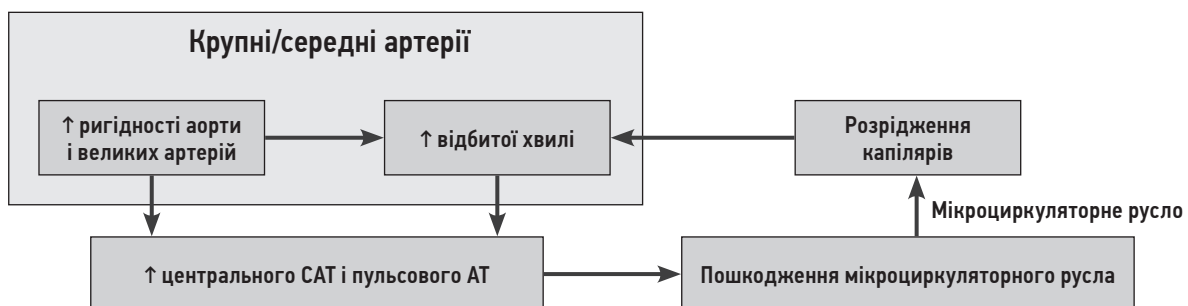
структурно-функціональним станом артерій середнього калібру і мікроциркуляторного русла, і, таким чином, є показником, який опосередковано відображає стан усього серцево-судинного русла (схема 1).

Найбільше прогностичне значення має АТ у висхідній і центральній частинах аорти, або центральний АТ. У разі збільшення жорсткості (зниженні еластичності) аорти відбита хвиля не абсорбується в достатній мірі і, як правило, у зв'язку з більш високою ШППХ повертається в період систоли, що призводить до підвищення центрального САТ. Наслідком підсилювальної ригідності і підвищення центрального АТ є зміна післянавантаження на ЛШ і порушення коронарної перфузії, що призводить до гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) і збільшення потреби міокарда в кисні [16].

Для автоматичного визначення ШППХ можна одночасно зареєструвати дві хвилі тиску за допомогою різних датчиків. У системі Complior System (Colson, Франція) використовується спеціальний механодатчик, який розташовують безпосередньо на поверхні шкірного покриву [17]. Час поширення пульсової хвилі визначається за допомогою алгоритму, заснованого на аналізі кореляції між двома одночасно зареєстрованими хвилями. Зазвичай вивчають три основні артеріальні ділянки: аортальний стовбур (carotid-femoral), артерії верхніх (carotid-brachial) і нижніх (femoral-dorsalis pedis) кінцівок. Ця методика застосовувалася в більшості епідеміологічних досліджень, в яких продемонстрована прогностична цінність ШППХ для серцево-судинних подій.

Вимірювання ШППХ проводиться за допомогою методу апланаційної тонометрії (наприклад з використанням приладу SphygmoCor, AtCor [Австралія]). При цьому п'єзоелектричний тонометр Millar послідовно розміщують у ділянці двох будь-яких зон виявлення імпульсу. На підставі отриманих пульсових хвиль, наприклад каротидної і феморальної артерій, автоматично обчислюється ШППХ як відношення відстані між двома точками реєстрації і часу запізнення приходу хвилі, що визначається шляхом «прив'язки» пульсових хвиль до зубця R на електрокардіограмі.

Схема 1. Фактори, що впливають на рівень центрального САТ і пульсового АТ [16]



Другим методом неінвазивної оцінки ступеня ригідності аорти є осцилометричний (наприклад з використанням приладу Vasera, Fukuda Denshi [Японія]). При цьому автоматично шляхом об'ємної сфігмографії вимірюється АТ на плечах і щиколотках, за допомогою манжет реєструються плетизмограми на верхніх і нижніх кінцівках. У результаті аналізу форми пульсових хвиль розраховуються параметри, які характеризують жорсткість магістральних судин: ШППХ плече-щиколотка, серцево-гомільковий судинний індекс, який є похідним від серцево-щиколоткової ШППХ, кісточково-плечовий індекс (відношення САТ на плечовій артерії та артерії щиколотки) і пальце-плечовий індекс [18].

Пульсова хвиля також може бути зареєстрована осцилометричним методом на плечі у ході процедури, аналогічної традиційному вимірюванню АТ [19]. Центральна пульсова хвиля в цьому випадку моделюється також шляхом використання передавальної функції. Так, на приладі Arteriograph (TensioMed, Угорщина) використовується алгоритм, заснований на пізньому систолічному піку хвилі тиску, а алгоритм ARCSolver, вбудований в Mobil-o-graph (ІЕМ, Німеччина), використовує як метод передавальної функції [20]. Цей спосіб оцінки центрального АТ реалізований, зокрема, в моніторах АТ VpLab Vasotens (ТОВ «Петр Телегин», Нижній Новгород).

Жорсткість артеріальної стінки може бути оцінена і шляхом вивчення явищ аугментації (відображення пульсової хвилі). Як відомо, артеріальна хвиля тиску — це поєднання прямої (первинної) хвилі тиску, створеної скороченням шлуночків, і відображеної хвилі. Хвилі відбиваються від стінок артерій у місцях біфуркації. Так, при досягненні прямою пульсовою хвилею ділянки неоднорідності судинної стінки виникає відбита хвиля, котра направляється назад по судинному дереву до аорти; її швидкість також залежить від жорсткості артерій [21]. Аналіз форми пульсової хвилі дає змогу визначити точку перегину, що відповідає моменту, коли відбита хвиля повертається у ділянку судинного русла, яка аналізується. Висота відрізка прямої від піку пульсової хвилі до точки перегину (тобто різниця тиску на піку і в момент приходу відбитої хвилі) відображає аугментацію, а відношення аугментації до пульсового тиску — індекс аугментації (рис.) [12].

Отже, індекс аугментації залежить від швидкості повернення відбитої хвилі в аорту і дає можливість побічно оцінити ригідність артерій. Відзначено, що цей показник залежить від частоти серцевих скорочень (ЧСС), фракції викиду ЛШ та ін. [22, 23]. Продемонстровано підвищення індексу аугментації у пацієнтів з АГ [24]. Встановлено, що підвищення цього показника є предиктором загальної смертності у хворих у термінальній стадії захворювання нирок [25].

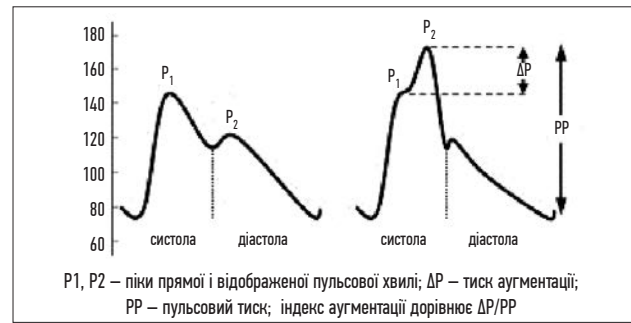


Рисунок. Пульсова хвиля у великій артерії еластичного типу у молодій здоровій людини (ліворуч) і при підвищеній жорсткості судинної стінки у літніх пацієнтів (праворуч)

Із віком спостерігається збільшення характеристичного імпедансу аорти і раннє повернення відбитої хвилі, в зв'язку з чим пульсовий тиск в аорті в осіб старших вікових груп є втричі вищим, ніж у молодих людей — 60 і 20 мм рт. ст. відповідно [26]. Через істотне підвищення пульсового тиску в аорті відбувається виражене зростання пульсового навантаження на ЛШ, що веде до порушення розслаблення і скорочення міокарда ЛШ [27]. Разом із тим внаслідок раннього повернення відбитої хвилі недостатньо підвищується діастолічний тиск (ДАТ) в аорті, що впливає на коронарний кровообіг [12]. Причому, якщо центральний САТ і центральний пульсовий тиск з віком істотно зростають (в результаті збільшення ригідності аорти), то периферичний САТ змінюється не більше, ніж на третину [26]. У молодих людей внаслідок ампліфікації пульсового тиску може спостерігатися ізольоване підвищення тільки периферичного без підвищення центрального САТ і центрального пульсового тиску [28]. Отже, пульсовий тиск, вимірюваний на плечовій артерії, не дає повного уявлення про рівень пульсового тиску в аорті, хоча саме останній впливає на післянавантаження на ЛШ і коронарну перфузію.

Таким чином, центральний аортальний тиск є розрахунковим параметром гемодинаміки, який залежить не тільки від серцевого викиду та периферичного судинного опору, але і від структурно-функціональних характеристик магістральних артерій (їхніх еластичних властивостей). Результати клінічних досліджень дали змогу встановити, що центральний тиск і параметри пульсової хвилі (ШППХ та індекс аугментації) більш детально інформують про стан судин і серця [29]. Доведено, що центральний АТ, особливо центральний пульсовий тиск, та індекс аугментації корелюють зі ступенем ремоделювання великих артерій і ШППХ як класичного показника жорсткості судинної стінки [30]. У ряді досліджень встановлено більш високе передбачене значення центрального аортального тиску щодо серцево-судинних подій у порівнянні з рівнем АТ, що традиційно вимірюється на плечовій артерії [31]. Продемонстровано, що низька ампліфікація пульсового тиску в старших вікових

групах має більшу передбачувану цінність, ніж рівень АТ [32]. Характеристики ригідності аорти можуть бути кращим прогностичним фактором, ніж власне пульсовий тиск, оскільки аортальна ригідність впливає на навантаження на ЛШ і кровопостачання міокарда [4, 26, 28].

Артеріальна ригідність і органи-мішені

Серцевий викид створює коливання тиску крові в судинах, еластичні стінки яких гасять ці коливання, виконуючи демпфуючу функцію. Аорта завдяки високій еластичності може миттєво поглинути ударний об'єм і перевести значну частину енергії серцевого скорочення на період діастолі. Це призводить до зниження в аорті САТ і підвищення ДАТ, за рахунок чого знижується шкідлива дія пульсової хвилі на судини мозку, серця і нирок поряд з поліпшенням їх кровопостачання.

Також завдяки еластичним властивостям магістральні артерії генерують пульсову хвилю, що поширюється уздовж артеріального дерева. На шляху пульсової хвилі утворюється безліч відбитих хвиль, які нашаровуються на неї і прогресивно підсилюють її (ампліфікують) від центру до периферії. Тому рівень САТ в периферичних артеріях є вищим, ніж в аорті. Це явище відіграє важливу фізіологічну роль, дає можливість зберегти енергію пульсової хвилі і забезпечити капілярний кровообіг [24, 33].

У процесі старіння організму серцевий викид у спокої практично не змінюється [12]. Сила і об'єм скорочень серцевого м'яза залишаються колишніми, однак зниження пружно-еластичних властивостей магістральних артерій веде до порушення їх демпфуючої функції, зростання ШППХ. Відбита хвиля не абсорбується в достатній мірі і з більш високою ШППХ повертається в період систолі. У результаті підвищується центральний систолічний аортальний тиск, одночасно знижується центральний діастолічний аортальний тиск і, відповідно, підвищується пульсовий тиск. Це призводить до збільшення шкідливої дії пульсової хвилі на судини мозку, зниження кровопостачання міокарда, збільшення потреби міокарда в кисні [1].

За даними магнітно-резонансної томографії («енцефалопатія пульсової хвилі»), встановлено кореляційний зв'язок між високим пульсовим потоком у судинах головного мозку і наявністю гіперінтенсивних осередків у білій речовині [34]. Аналогічні зміни відзначені при магнітно-резонансної томографії нирок. Такі пошкодження виникають внаслідок високої пульсової напруги зсуву і розтягування, що призводить до пошкодження ендотелію, мікропошкодження артеріальної стінки, тромбозів і мікроінфарктів. Передбачається, що виявлення фрагментів ендотеліоцитів, підвищення концентрації С-реактивного білка в крові осіб старших вікових

груп із підвищеною ШППХ пов'язані з процесами ураження мікроциркуляторного русла [35]. Ці процеси подібні пошкодженню капілярів мозку і нирок при гіпертонічних кризах [36].

Оскільки аортальна ригідність впливає на коронарний кровообіг, вона може бути причиною ішемії міокарда незалежно від атеросклерозу судин серця [26]. Так, підвищення аортальної ригідності сприяє зростанню центрального систолічного аортального тиску і зниженню ДАТ. Раннє відображення хвилі підвищує тиск у пізній систолі і викликає її подовження й уповільнення релаксації міокарда в діастолі. Тиск в аорті під час систолі шлуночків визначає тиск у ЛШ і є одним з двох головних факторів поряд з тривалістю систолі, що визначають потребу міокарда в перфузії. Остання зростає згодом за рахунок ГЛШ, також виникає внаслідок ригідності аорти. ГЛШ призводить до уповільнення скорочення і розслаблення міокарда, що подовжує систолу і вкорочує діастолу [26].

Артеріальна гіпертензія і артеріальна жорсткість

Патогенез АГ відображає складну взаємодію внутрішніх (генетичних) і зовнішніх факторів [37]. Основне місце в патогенезі АГ посідає нейрогенна теорія, сформульована Г.Ф. Лангом. У відповідності до неї АГ відноситься до хвороб порушеної регуляції [38]. У дебюті АГ відбувається порушення синтезу й обміну норадреналіну і зниження гальмівних впливів центральної нервової системи на симпатичну нервову систему. Саме активація симпатичної нервової системи призводить до регуляторних зрушень, що веде до підвищення АТ [38].

Доведено, що ендотелій судин відіграє важливу роль у регуляції таких процесів, як дилатація і констрикція судин, адгезія тромбоцитів, зростання гладеньком'язових клітин судин. Ендотелій синтезує вазоактивні речовини (вазоконстриктори і вазодилатори), між якими в фізіологічних умовах існує рівновага [2, 39, 40]. Серед біологічно активних речовин, що синтезуються ендотелієм, основне місце займає оксид азоту (NO), який є не лише потужним вазодилатором, а й гальмує процеси ремоделювання судинної стінки [41]. Установлено, що у разі підвищення АТ знижується здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючі чинники, в т.ч. NO, і посилюється продукція судинозвужувальних факторів (ендотелін 1, тромбоксан А2), що приводить до розвитку ендотеліальної дисфункції [42].

Відзначено, що при АГ спостерігається порушення потік-залежної вазодилатації, яке, припускається, пов'язане з порушенням синтезу і секреції NO [43]. Підвищення активності симпатичної нервової системи супроводжується розвитком дисбалансу між продукцією вазодилатуючих і ангіопротективних факторів, з одного боку, і

вазоконстриктивних чинників — з іншого [39, 44]. Це веде до дисфункції ендотелію, підвищення судинного тону, локального спазму і подальших структурних змін судинної стінки [45–47]. Показано, що причинами розвитку ендотеліальної дисфункції також є гіпоксія, вільнорадикальне пошкодження, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпергомоцистеїнемія, ендогенні інтоксикації (ниркова, печінкова недостатність, панкреатит, вірусемія, бактеріємія та ін.), екзогенні інтоксикації (паління та ін.) [45, 48–51].

Тривалий ендотеліальний дисбаланс і функціональний спазм судин супроводжуються компенсаторною гіпертрофією гладеньком'язових клітин судинної стінки, її середнього шару медії [37]. Спостерігаються структурно-функціональні зміни артеріальної стінки: у дрібних артеріях і артеріолах — склероз і гіаліноз, у великих судинах — еластофіброз і артеріосклероз, що сприяє підвищенню жорсткості судинної стінки, прогресивному порушенню її структури і ранньому розвитку атеросклерозу [45, 52]. Гіпертрофія гладеньком'язових клітин судин підвищує ступінь вазоконстрикції, що призводить до зростання периферичного судинного опору і сприяє підвищенню АТ [45]. Тривалий вплив підвищеного АТ на стінку судин відбувається як безпосередньо, так і опосередковано через дію вазоактивних пептидів. Оксидативний стрес викликає не тільки вазоконстрикцію, а й зростання і міграцію гладеньком'язових клітин, запалення, апоптоз, продукцію і деградацію позаклітинного матриксу та подальше remodelювання артеріальної стінки [46].

Таким чином, атеросклероз — захворювання інтими з утворенням фіброзно-атеросклеротичної бляшки і оклюзії судини. Артеріосклероз є захворюванням середнього шару судинної стінки і супроводжується підвищенням вмісту колагену, кальцифікацією, гіперплазією і гіпертрофією гладеньком'язових клітин судин, що призводить до відповідної гіпертрофії артеріальної стінки і збільшення судинної жорсткості. Установлено взаємозв'язок між ступенем артеріальної жорсткості і масштабом ураження атеросклеротичними бляшками [53]. При цьому не завжди вдається довести вплив традиційних факторів ризику атеросклерозу на розвиток артеріосклерозу [54], що передбачає альтернативні патофізіологічні механізми останнього. Ендотеліальна дисфункція та патологія інтими сприяють артеріальній жорсткості, проте співвідношення між артеріосклерозом і атеросклеротичною хворобою ще недостатньо вивчені.

Порушення провідної функції асоціюється зі звуженням або оклюзією судини і порушенням перфузії тканин нижче місця оклюзії. Порушення демпфуючої функції пов'язано зі збільшенням жорсткості артеріальної стінки, що призводить до прискорення відбитої хвилі, підвищення систолічного і пульсового тиску, зниження

діастолічного тиску. При цьому підвищується ризик розвитку ускладнень АГ — інфаркту міокарда, мозкового інсульту, аневризми аорти [4, 9, 13]. Передбачається, що гемодинамічна значимість таких змін проявляється лише на стадії розвитку ізольованої систолічної АГ у хворих старших вікових груп. Дані про стан еластичних властивостей артерій в осіб молодого віку є нечисленними і суперечливими. Показники жорсткості артеріальної стінки в молодому віці недостатньо вивчено.

Відомо, що у пацієнтів з АГ молодого віку часто виявляються атеросклеротичні зміни артерій, у зв'язку з чим виникає необхідність вивчення процесів раннього remodelювання судин [55, 56]. Застосування нових методів дослідження в цьому напрямку має особливе значення, оскільки сприятиме виявленню початкових змін судинної стінки до появи клінічної симптоматики [57–59].

Артеріальна жорсткість і антигіпертензивна терапія

Більшість наявних даних свідчать про те, що структурні зміни аорти, які викликають її ригідність, є дегенеративними і незворотними [22]. Однак у ряді досліджень показано можливість позитивного впливу терапії на показники артеріальної жорсткості [21, 23, 60]. Негативні ефекти старіння аорти можна обмежити шляхом зменшення впливу відбитої пульсової хвилі, що залежить від змін периферичного опору або просвіту і ригідності невеликих м'язових артерій. Дилатація артерій м'язового типу навіть без зміни периферичного опору може викликати значну зміну властивостей відбитої хвилі, що має сприяти зниженню центрального САТ (і, як наслідок, пізнього систолічного навантаження на ЛШ) на 20 мм рт. ст. без супутнього зниження периферичного САТ.

У дослідженні Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) [24], що є фрагментом Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), у 2199 пацієнтів з АГ оцінювались ефекти двох режимів комбінованої антигіпертензивної терапії амлодипіном + периндоприлом і атенололом + бендрофлуметіазид щодо характеристик артеріальної ригідності і центрального АТ. Показники центрального аортального тиску були отримані за допомогою методу апланаційної тонометрії. У кінці дослідження АТ на плечовій артерії суттєво знизився як у групі хворих, які отримували амлодипін + периндоприл (-27,8-15,7 мм рт. ст.), так і в осіб, які приймали атенолол + бендрофлуметіазид (-26,0-13,8 мм рт. ст.). Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей у реакції АТ, вимірюваного на плечовій артерії, порівнювані режими терапії по-різному впливали на центральний аортальний тиск у пацієнтів з АГ. Так, у групі терапії амлодипіном з периндоприлом центральний САТ був нижчим на 4,3 мм рт. ст. ($p < 0,0001$),

а центральний аортальний пульсовий тиск – на 3,0 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). За впливом на ШППХ не відзначено відмінностей в ефектах обох режимів терапії. Це дало змогу зробити висновок, що більш високий центральний АТ на фоні лікування, яке включало β -адреноблокатор і тiazидний діуретик, може бути зумовлений різним впливом на характеристики відбитої хвилі. Так, значення відбитої хвилі були вищими в групі, що отримувала β -адреноблокатор, через брадикардію і/або периферичну вазоконстрикцію. Індекс аугментації, що відображає відсоток підвищення САТ за рахунок хвилі відображення, був достовірно вищим на 6,5% (при 95% довірчому інтервалі від 5,8 до 7,3%; $p < 0,0001$) на фоні терапії, яка включала β -адреноблокатор і тiazидний діуретик у порівнянні з комбінацією інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) + антагоніст кальцію [24].

Серед можливих причин менш ефективного впливу β -адреноблокаторів на центральний АТ автори дослідження відзначили подовження часу вигнання і затримку піку тиску викиду при їх прийомі, що підвищує ймовірність зростання відбитого тиску під час систоли. Не виключено, що відносна вазоконстрикція на фоні терапії, яка включала β -адреноблокатор (і/або менше ремоделювання артеріол при терапії амлодипіном), призводить до більш проксимального зсуву ділянок, що генерують відбитий тиск, тим самим підвищуючи рівень центрального тиску в аорті. Відмінності ефектів обох режимів терапії щодо центрального АТ обговорювалися як одне з пояснень результатів дослідження Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) [266], у якому комбінація інгібітор АПФ/антагоніст кальцію продемонструвала свої переваги щодо зниження загальної смертності над комбінацією β -адреноблокатор/тiazидний діуретик.

Становлять інтерес результати дослідження REASON [25], у якому порівнювався вплив β -адреноблокатора атенололу і комбінації інгібітор АПФ/тiazидний діуретик на центральний САТ і центральний пульсовий тиск. Через 1 рік обидва режими терапії викликали подібне зниження ДАТ. Однак застосування комбінації інгібітора АПФ і гідрохлортiazиду приводило до більш вираженого зниження периферичного (на плечовій артерії), центрального (на каротидній артерії) САТ і пульсового тиску, ніж атенолол [61]. Більш істотне зниження центрального пульсового тиску при лікуванні комбінацією інгібітор АПФ/тiazидний діуретик асоціювалось з більш вираженим зменшенням маси міокарда [25]. Обидва режими терапії приводили до подібного зниження аортальної ШППХ внаслідок співставного зниження середнього АТ і ДАТ [62]. Основна відмінність між цими двома терапевтичними підходами полягала в тому, що комбінація інгібітор АПФ/тiazидний

діуретик на відміну від атенололу викликала зниження індексу аугментації на сонній артерії (маркер відбитої хвилі із сонної артерії) [62]. Відмінності, що спостерігалися між двома режимами терапії можуть бути пояснені кількома механізмами. З одного боку, зниження ЧСС на фоні терапії атенололом може підтримувати сигнал відбитої хвилі [62], оскільки раніше було показано, що уповільнення ЧСС здатне також впливати на ШППХ і підвищення центрального аортального систолічного тиску [63]. Однак брадикардія реєструвалася тільки протягом перших 6 міс терапії [61]. З іншого боку, припускається, що інгібітор АПФ на відміну від атенололу позитивно впливає на структурно-функціональний стан артерій і мікроциркуляторного русла [62]. Крім того, порівняно з атенололом інгібітори АПФ, як відомо, знижують коефіцієнти відображення [33, 64], тим самим зменшуючи відбиту хвилю від мікроциркуляторного русла до великих артерій [62].

Отже, дисоціація між ефектами антигіпертензивної терапії щодо ШППХ і центрального АТ, що спостерігалася у ряді досліджень, може бути пояснена тим, що ШППХ є АТ-залежним показником і режими лікування з тотожним впливом на рівень середнього АТ є однаково ефективними щодо навантаження на судинну стінку, яка в свою чергу і визначає її ригідність [16]. Динаміка ж центрального АТ, як зазначалося вище, залежить не тільки від зміни артеріальної ригідності, а й від ефектів препаратів щодо периферичного русла. У згаданих літературних джерелах та ряді інших [65, 66] зменшення відображення пульсової хвилі негативно корелювало з частотою серцево-судинних подій, ГЛШ, ішемії міокарда і серцевої недостатності. Необхідно ще раз підкреслити, що позитивний ефект від медикаментозної терапії може не бути очевидним з огляду на вимірювання периферичного тиску [26].

Застосування сучасних антигіпертензивних препаратів дає можливість зменшити наслідки ураження мікроциркуляторного русла нирок і головного мозку, однак механізми цих позитивних ефектів до кінця не вивчено [67, 68]. За допомогою нових методів реєстрації пульсових хвиль у судинах головного мозку і нирок можна оцінити характер цього впливу і оптимізувати схему терапії даними засобами.

Артеріальна жорсткість як фактор кардіоваскулярного ризику

Зміна механічних властивостей великих артерій має чіткий патофізіологічний зв'язок з клінічними результатами [69]. Крім того, в патогенезі серцево-судинних подій можуть брати участь встановлені та невстановлені фактори серцево-судинного ризику ураження органів-мішеней, а також зміни фенотипу великих артерій [69].

У ряді досліджень [70] проведено аналіз центральної пульсової хвилі і встановлено самостійну

прогностичну цінність показників, що відображають морфофункціональний стан аорти і великих артерій (табл.).

Результати досліджень свідчать про те, що ШППХ є прямим показником артеріальної жорсткості і може бути кращим предиктором наступних серцево-судинних подій у порівнянні з відомими факторами ризику, такими як вік, АГ, гіперхолестеринемія і цукровий діабет. Дослідження з оцінкою ШППХ дали змогу встановити, що збільшення артеріальної жорсткості може бути предиктором кардіоваскулярного ризику у практично здорових осіб [71], пацієнтів з цукровим діабетом [72], кінцевою стадією ниркової недостатності [73] і в осіб літнього віку [74].

Ученими продемонстровано, що артеріальна жорсткість є предиктором смертності у хворих на АГ [65]. Так, у популяційному дослідженні Copenhagen County population [75] встановлено, що підвищення ШППХ (> 12 м/с) асоціюється підвищенням ризику серцево-судинних подій на

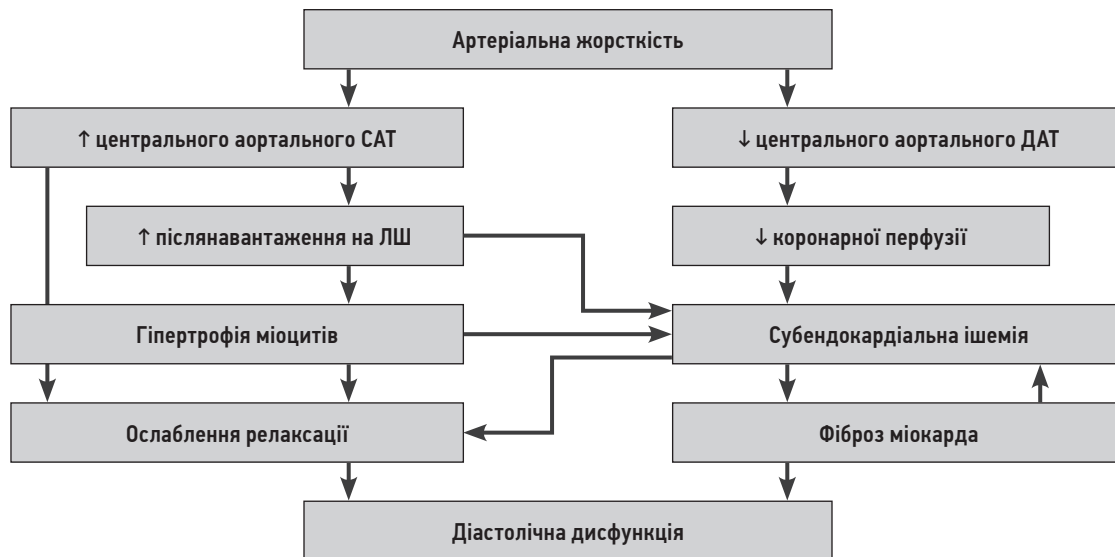
50%. Крім того, прогностичне значення ШППХ оцінювалося в японському дослідженні [75], в якому тривалість спостереження становила в середньому 8,2 року.

Установлено, що непрямі індекси аортальної жорсткості і відбитої хвилі, такі як центральний аортальний тиск та індекс аугментації, є незалежними предикторами серцево-судинних подій [76, 77] і смертності. Так, у дослідженні [77], що включало 1272 нормотензивних нелікованих пацієнта з АГ, продемонстровано, що центральний САТ був незалежним предиктором серцево-судинної смертності після поправки на різні фактори серцево-судинного ризику, включаючи масу міокарда ЛШ і визначення товщини КІМ при ультразвуковому дослідженні сонних артерій. До того ж хворі з високим аортальним тиском мають гірший кардіоваскулярний прогноз, ніж пацієнти з більш ефективним контролем центрального аортального тиску [31].

Таблиця. Дослідження, в яких доведено взаємозв'язок між центральним тиском (на аорті або сонній артерії) і ризиком ускладнень серцево-судинної патології [26]

Параметри	Автори	Країна	Прогностична значимість
Пульсовий тиск (інвазивні методи)	Lu et al.	Китай	Підвищення ризику рестенозу після ангіопластики
	Nishijima et al.	Японія	Більш тяжка ІХС
	Chemla et al.	Франція	Більш високий ризик концентричної ГЛШ
	Philippe et al.	Франція	Більш тяжка ІХС
	Nakayama et al.	Японія	Підвищення ризику рестенозу після ангіопластики
	Danchin et al.	Франція	Більш високий ризик і ступінь тяжкості ІХС
Пульсовий тиск (неінвазивні методи)	Waddell et al.	Австралія	Предиктор коронарного атеросклерозу
	Safar et al.	Франція	Вища загальна і серцево-судинна смертність
	Boutouyrie et al.	Франція	Збільшення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) сонної артерії
	Boutouyrie et al.	Франція	Зменшення товщини КІМ сонної артерії на фоні зниження пульсового тиску
	Boutouyrie et al.	Франція	Вищий ризик коронарних ускладнень
	Jondeau et al.	Франція	Дилатація аорти при синдромі Марфана
Індекс аугментації (інвазивні методи)	Hayashi et al.	Японія	Більш тяжка ІХС
	Ueda et al.	Японія	Вищий ризик рестенозу після ангіопластики
Індекс аугментації (неінвазивні методи)	London et al.	Франція	Вища загальна і серцево-судинна смертність
	Saba et al.	Італія	Більш виражені ГЛШ і ремоделювання сонної артерії
	Weber et al.	Австрія	Більш тяжка ІХС
	Nurnberger et al.	Німеччина	Більш високий кардіоваскулярний ризик
Фракційний САТ/ДАТ	Jankowski et al.	Польща	Більш тяжка ІХС
	Nakayama et al.	Японія	Більш високий ризик ІХС
	Nishijima et al.	Японія	Більш високий ризик ІХС
САТ	De Luca et al.	Європа/Австралія	Регрес ГЛШ

Схема 2. Патофізіологічні шляхи, за допомогою яких жорсткість аорти спричиняє розвиток діастолічної дисфункції при АГ [79]



Збільшення жорсткості аорти також є незалежним предиктором діастолічної дисфункції у пацієнтів з АГ [78, 79] (схема 2), крім того може обмежувати толерантність до фізичного навантаження при дилатаційній кардіоміопатії [80]. В осіб із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду ЛШ систолічна дисфункція й артеріальна жорсткість з'являються з віком і/або при прогресуванні АГ [81].

Підвищена артеріальна жорсткість пов'язана з дисфункцією ендотелію і зниженням біодоступності NO [82]. Ендотеліальною дисфункцією, яка виявляється у пацієнтів з великими факторами кардіоваскулярного ризику, можна пояснити, чому ці стани також асоційовані з підвищеною артеріальною жорсткістю на ранніх стадіях до клінічної маніфестації атеросклеротичного процесу [83].

У результаті накопичення низки доказів Європейське товариство кардіологів та Європейське товариство з гіпертонії окремо наголосили у своїх рекомендаціях щодо ведення хворих на АГ (2007, 2013) на важливості центрального тиску і артеріальної ригідності [84–86]. Так, 2007 р. Європейське товариство кардіологів випустило рекомендації, згідно з якими для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней запропоновано використовувати ШППХ > 12 м/с [87], а з 2013 р. — > 10 м/с [84].

Вимірювання центрального аортального тиску і артеріальної ригідності стало широко застосовуватися в клінічній практиці для оцінки різних категорій пацієнтів. Було доведено, що швидкість поширення пульсової хвилі як показник артеріальної ригідності і центральний індекс аугментації є незалежними предикторами кардіоваскулярних подій [32, 88–91]. Таким чином, наявні матеріали свідчать про те, що магістральні судини при АГ є не тільки органом-мішенню, проте їм належить істотна роль і в прогресуванні цього захворювання,

і, можливо, в його розвитку, але для доказу цього необхідні подальші дослідження. Однак чимало питань, пов'язаних з жорсткістю магістральних судин, поширенням пульсових хвиль, є далекими від вирішення. Насамперед це пояснюється з відсутністю єдиних підходів до вивчення еластичних властивостей судинної стінки.

Список використаної літератури

- Nichols W. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principals / W. Nichols, M.F. O'Rourke. Fifth Edition. Oxford University Press, 2005. P. 607.
- Руководство по артериальной гипертензии / под ред Е.И. Чазов, И.Е. Чазовой. М.: Медика, 2005. 784 с.
- Лопатин Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин. Сердце. 2007. Т. 6, № 3 (35). С.128–132.
- Wilkinson I. The pharmacodynamics of central blood pressure / I. Wilkinson // Laurent S., Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008. P.69–74.
- Беловол А.Н. Антигипертензивная терапия: фокус на центральное аортальное давление / А.Н. Беловол, И.И. Князькова. Ліки України. 2010. № 8. С. 71–77.
- Sun Z. Aging, arterial stiffness and hypertension / Z. Sun // Hypertension. 2015. Vol. 65, № 2. P. 252–256.
- Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice / J.D. Cameron, R. Asmar, H. Struijker-Boudier [et al.] // Vascular Health and Risk Management. 2013. Vol.9. P. 255–264.
- Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension / P. Palatini, L. Thijs, J.A. Staessen [et al.] // Arch Intern Med. 2002. № 162. P. 2313–2321.
- Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II / C.M. McEnery [et al.] // Hypertension. 2008. Vol. 51. P. 1476–1482.
- Кобалава Ж.Д. Артериальная ригидность и центральное давление: новые аспекты патофизиологии и терапии / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Р.В. Ахметов. Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16. № 2. С.127–133.
- Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam / FU Mattace-Raso, TJ vander Cammen, A. Hofman [et al.] // Study. Circulation. 2006. Vol.113. P. 657–663.
- Lakatta E.G. Arterial aging and subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels / E.G. Lakatta, M. Wang, S.S. Najjar // Med Clin Morth Am. 2009. Vol. 93. № 3. P. 583.
- Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis /

- C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55. P. 1318-1327.
14. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke, The Rotterdam Study / Francesco U.S. Mattace-Raso, TJ van der Cammen, A. Hofman [et al.] // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 657-663.
15. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 31 (7). P.1281-1357.
16. Кобалава Ж.Д. Защита сосудистой стенки с использованием комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, А.А. Рубанова // *PMЖ*. 2009. С.624
17. The European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27. P.2588-2605.
18. Трифонова С.С. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) / С.С. Трифонова, О.В. Гайсенюк, Б.А. Сидоренко. *Кардиология*. 2015. № 4. С. 55-61.
19. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension*. 2005 Vol.46 P.1118-1122.
20. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? / B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries, H.A. Struijker-Boudier // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 735-740.
21. Троицкая Е.А. Модулирующий эффект достижения целевого АД в отношении скорости пульсовой волны у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией / Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава. *Артериальная гипертензия*. 2014. Т. 20. № 6. С.578-590.
22. Namasivayam M. Aortic augmentation index and aging: mathematical resolution of a physiological dilemma? / M. Namasivayam, A. Adji, M.F. O'Rourke // *Hypertension*. 2010. Vol. 56. P. 9-10.
23. Влияние ивабрадина и атенолола на артериальную жесткость и центральное давление у больных стабильной стенокардией с артериальной гипертензией / А.В. Потапенко, М.Б. Буравлев, А.А. Шаваров [и др.]. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. Т. 21. № 1. С. 23-29.
24. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom [et al.] // *Circulation*. 2006. Vol.113. P.1213-1225.
25. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects / N. De Luca, R. Asmar, G.M. London [et al.] // *J Hypertens*. 2004. Vol.22. P.1623-1630.
26. O'Rourke M.F. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature / M.F. O'Rourke, M.E. Safar, V. Dzau // *Vasc Med*. 2010. Vol. 15. P. 461.
27. Impact of chronic changes in arterial compliance and resistance on left ventricular aging in humans / P. Wohlfahrt [et al.] // *Eur J Heart Fail*. 2015. Vol. 17, № 1. P. 27-34.
28. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging / S. Franklin, M.G. Larson, S.A. Khan [et al.] // *Circulation*. 2001. Vol.103 (9). P.1245-1249.
29. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31. P.883-891.
30. Association between local pulse pressure, mean blood pressure and large artery remodeling / P. Boutouyrie, C. Bussy, P. Lacolley [et al.] // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P.1387-1393.
31. Williams B. Central aortic pressure and clinical outcomes / B. Williams, P.C. Lacy // *J Hypertens*. 2009. Vol. 27. P.1123-1125.
32. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study / A. Benetos, S. Gautier, C. Labat [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol.60. P.1503-1511.
33. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections compliance and impedance / C.T. Ting, C.-H. Chen, M.-S. Chang, F.C. Yin // *Hypertension*. 1995. Vol.26. P.524-530.
34. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI / H.M. C. Fudgeas, G. De Marco, II Peretti [et al.] // *MagnReson Imaging*. 2005. Vol. 23. P. 929-937.
35. Hashimoto J. Aortic Blood Flow Reversal Determines Renal Function: Potential Explanation for Renal Dysfunction Caused by Aortic Stiffening in Hypertension / J. Hashimoto, S. Ito // *Hypertension*. 2015. Vol.66. № 1. P. 61-67.
36. Association between C-reactive protein genotype, circulating levels, and aortic pulse wave velocity / W. Schumacher [et al.] // *Hypertension*. 2009. Vol. 53. P. 150-157.
37. Лелюк В.Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. Москва: Реальное время, 2004. 303 с.
38. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь / Г.Ф. Ланг. Москва: Медгиз, 1946. 496 с.
39. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков. *Кардиология*. 2001. № 2. С. 50-58.
40. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение / М.С. Кушаковский. 5-е изд. доп. и перераб. СПб.: Фолиант, 2002. 416 с.
41. Ignarro L.J. Wei Lun Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview / L.J. Ignarro // *J Card Surg*. 2002. Vol. 17. P. 301-306.
42. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии / Д.В. Небиеридзе. Системные гипертензии. Приложение к *Consilium Medicum*. 2005. Т. 07. № 1. С. 31-38.
43. Lim P.O. A review of the medical treatment of primary aldosteronism / P.O. Lim, W.F. Young, T.M. MacDonald // *J Hypertens*. 2001. Vol. 19(3). P. 353-61.
44. Беловол А.Н. Функция эндотелия и ее изменение при сердечной недостаточности: фокус на оксид азота / А.Н. Беловол, И.И. Князькова. *Здоров'я України*. 2011. № 5 (20). С.65.
45. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
46. Беловол А.Н. Функция эндотелия: фокус на оксид азота / А.Н. Беловол, И.И. Князькова. *Здоров'я України*. 2012. Тем. номер «Кардіологія» № 1. С. 50-51.
47. Исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю.И. Гурфинкель, Н.В. Каце, Л.М. Парфенова [и др.]. *Российский кардиологический журнал*. 2009. № 2. С. 38-43.
48. Денисов Е.Н. Состояние регуляции эндотелий-зависимых компонентов тонуса сосудов в норме и при некоторых формах сердечно-сосудистой патологии: автореф. дис. на соискание степени док. мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология». Оренбург. 2008. 40с.
49. Подзолков В.И. Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010. № 6 (2). С. 192-196.
50. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия // *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция: [Сб. ст.] / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов; под ред. Н.Н. Петрищевой. Санкт-Петербург: СПбГМУ, 2003. С.4-38.*
51. Задюченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.Г. Сандомирская. *Русский Медицинский Журнал*. 2002. № 1. С.11-16.
52. Ремоделирование периферических артерий как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении / Н.Н. Молчанова, И.А. Загретдинов, А.М. Терегулова [и др.]. *Российский кардиологический журнал*. 2010. № 1. С. 13-17.
53. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study / N. Van Popele, D. Grobbee, M. Bots [et al.] // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 454-460.

54. Cecelja M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review / M. Cecelja, P. Chowienzyk // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P.1328-1336.
55. Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний / В.А. Корнева, В.В. Отмахов, М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова. *Кардиосоматика*. 2012. № 1. С. 34-38.
56. Винокурова И.Г. Оценка структуры и функции сосудистой стенки и влияние на них основных факторов риска у лиц с нормальным давлением и больных артериальной гипертензией молодого возраста: автореф. дис. на соискание степени канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / И.Г. Винокурова. Хабаровск. 2014. 22 с.
57. Денисенко М.Н. Особенности поражения периферических сосудов у пациентов с гипертонической болезнью / М.Н. Денисенко, В.В. Генкель, И.И. Шапошник. *Лечебное дело*. 2016. № 2. С.33-36.
58. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий / Е.В. Крюков, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов [и др.]. *Артериальная гипертензия*. 2016. № 22 (1). С. 41-51.
59. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth / EM Urbina, RR Khoury, C. McCoy [et al.] // *J Clin Hypertens*. 2011. Vol.13 (5). P. 332-342.
60. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol / R.G. Asmar, G.M. London, M.F. O'Rourke, M.E. Safar // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. P. 922-926.
61. Reason Project Investigators, Mechanism (s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London, R.G. Asmar, M.F. O'Rourke, M.E. Safar // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol.43. P.92-99.
62. Macro and microvasculature in hypertension: therapeutic aspects / M.E. Safar, D. Rizzoni, J. Blacher [et al.] // *J Hum Hypertens*. 2008. Vol.22 (9). P.590-595.
63. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans / I.B. Wilkinson, H. MacCallum, L. Flint [et al.] // *J Physiol (Lond)*. 2000. Vol.525. P.263-270.
64. Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition / C.T. Ting, T.M. Yang, J.W. Chen [et al.] // *Hypertension*. 1993. Vol.22. P.839-846.
65. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. 2001. Vol. 37. P.1236-1241.
66. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients / Y. Matsui, K. Eguchi, M.F. O'Rourke [et al.] // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P. 716-723.
67. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients / H. Ibsen, M. Olsen, K. Wachtell [et al.] // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. P. 198-202.
68. Birkenhager WH. Dementia and anti-hypertensive treatment / WH. Birkenhager, F. Forette, JA. Staessen // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004. Vol. 13. P. 225-230.
69. Agabiti-Rosei E. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol / E. Agabiti-Rosei, E. Porteri, D. Rizzoni // *Vascular Health and Risk Management*. 2009. Vol.5. P.353-360.
70. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. The Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, Shih-Jen Hwang, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation*. 2010. № 121. P. 505-511.
71. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study / N. M. van Popele, F.U. Mattace-Raso, R. Vliedgenhart [et al.] // *J Hypertens*. 2006. Vol.24. P.2371-2376.
72. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. An integrated index of vascular function? / K. Cruickshank, L. Riste, S.G. Anderson [et al.] // *Circulation*. 2002. Vol.106. P. 2085-90.
73. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / J. Blacher, J. Staessen, X. Girerd [et al.] // *Arch Int Med*. 2000. Vol.160. P. 1085-9.
74. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects. > 70 years of age / S. Meaume, A. Benetos, O.F. Henry [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001. Vol.21. P. 2046-50.
75. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men / M. Inoue, R. Maeda, H. Kawakami [et al.] // *Circ J*. 2009. Vol.73. P. 549-553.
76. Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients / P. Jankowski, K. Kawecka-Jaszcz, D. Czarnecka [et al.] // *Hypertension*. 2008. Vol.51. P. 848-855.
77. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? / K.L. Wang, H.M. Cheng, S.Y. Chuang [et al.] // *J Hypertens*. 2009. Vol.27. P. 461-467.
78. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure / M. Yambe, H. Tomiyama, Y. Hirayama [et al.] // *Hypertens Res*. 2004. Vol.27. P. 625-31.
79. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease / P.M. Mottram, B.A. Haluska, R. Leano [et al.] // *Heart*. 2005. Vol.91. P. 1551-1556.
80. Aortic distensibility independently affects exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy / S. Bonapace, A. Rossi, M. Cicoira [et al.] // *Circulation*. 2003. Vol.107. P. 1603-1608.
81. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations / M. Kawaguchi, I. Hay, B. Fetis [et al.] // *Circulation*. 2003. Vol.107. P. 714-720.
82. Wilkinson I.B. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology / I.B. Wilkinson, S.S. Franklin, J.R. Cockcroft // *Hypertension*. 2004. Vol.44. P. 112-116.
83. Cockcroft J.R. The Trevor Howell Lecture: age, arterial stiffness and the endothelium / J.R. Cockcroft, I.B. Wilkinson, D.J. Webb // *Ageing*. 1997. Vol.26. P. 53-60.
84. Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension / X. Zheng, C. Jin, Y. Liu [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension*. 2015. Vol.17. P. 582-591.
85. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document / E. Agabiti-Rosei, G. Mancia, M.F. O'Rourke [et al.] // *Hypertension*. 2007. Vol.50. P. 154-151.
86. Mahmud A. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection / A. Mahmud, J. Feely // *Am J Hypertens*. 2008. № 21 (6). P. 663-667.
87. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertens*. 2007. Vol.25. P. 1105-1187.
88. Скорость пульсовой волны – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ИБС / Ф.Т. Агеев, Я.А. Орлова, Э.Ю. Нуралиев [и др.]. *Кардиологический вестник*. 2007. № 2 (1). С. 17-22.
89. Современные представления о роли артериальной ригидности в патогенезе сердечной недостаточности / И.С. Гончаров, Р.Е. Ахметов, Л.Г. Александрия [и др.]. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013. № 22 (3). С. 53-60.
90. Agoston-Coldea N. Arterial stiffness and left ventricular diastolic function in the patients with hypertension / N. Agoston-Coldea, T. Mocan, C. Bobar // *Rom J Intern Med*. 2008. № 46 (4). P. 313-321.
91. Aortic Stiffness in Lone Atrial Fibrillation: A Novel Risk Factor for Arrhythmia Recurrence / D.H. Lau, M.E. Middeldorp, A.G. Brooks [et al.] // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (10). P. e76776.