

Повреждение крупных артерий при гипертензии

S. Laurent, H. Beaussier, C. Collin, P. Boutouyrie

Université Paris-Descartes; Inserm U970; Department of Pharmacology and Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris; Paris, France

Corresponding author: Department of Pharmacology and INSERM U 970, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique — Hôpitaux de Paris, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France. Phone: 33 1 56 09 39 91. Fax : 33 1 56 09 39 92. E-mail: stephane.laurent@egp.aphp.fr (Pr. Stéphane Laurent).

Резюме

Артериальная жесткость и отражение пульсовой волны, принятые в качестве наиболее важных факторов увеличения систолического и пульсового артериального давления у пожилых людей, отражают повреждение крупных артерий при гипертензии. Эти параметры все чаще используются в клинической практике при оценке состояния пациентов с артериальной гипертензией и различными сердечно-сосудистыми (СС) факторами риска. В обзоре рассматриваются последние достижения в области изучения роли артериальной жесткости и отражения пульсовой волны в патофизиологии и лечении артериальной гипертензии. Также приводятся данные большого числа продольных эпидемиологических исследований, демонстрирующих независимое прогностическое значение артериальной жесткости, каротидного пульсового давления и индекса аугментации в отношении развития сердечно-сосудистых событий; отмечено, что теперь эти параметры приняты в качестве промежуточных конечных точек СС событий. Также обсуждается влияние фармакологических средств на жесткость аорты и отражение пульсовой волны. Главной проблемой остается вопрос, ассоциировано ли снижение скорости распространения и отражения пульсовой волны с уменьшением числа СС событий у пациентов с артериальной гипертензией и является ли эта связь независимой от нормализации традиционных СС факторов риска.

Ключевые слова: крупная артерия, артериальная жесткость, отражение пульсовой волны, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

Large artery damage in hypertension

S. Laurent, H. Beaussier, C. Collin, P. Boutouyrie

Université Paris-Descartes; Inserm U970; Department of Pharmacology and Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris; Paris, France

Abstract

Arterial stiffness and wave reflections, which are now well accepted as the most important determinants of increasing systolic and pulse pressures in ageing societies, reflect large artery damage in hypertension. These parameters are increasingly used in the clinical assessment of patients with hypertension and various cardiovascular (CV) risk factors. This review addresses recent advances in our understanding of the role played by arterial stiffness and wave reflection in the pathophysiology and treatment of hypertension. We also report a large number of longitudinal epidemiological studies demonstrating the independent predictive value of arterial stiffness, carotid pulse pressure and augmentation index, for cardiovascular events, and show that these parameters are now well accepted as intermediate end-points for CV events. We also discuss the effects of pharmacological agents on aortic stiffness and wave reflections. A remaining major issue is to determine whether a reduction in PWV or wave reflection in hypertensive patients is associated with a concomitant reduction in CV events, independently of the normalization of classical CV risk factors.

Key words: large artery, arterial stiffness, wave reflection, hypertension, cardiovascular risk.

Опубликовано согласно тексту MN, Large arteries damage, Laurent S. et al., January 18, 2010 с разрешения авторов.

Перевод: Е.В. Могучая

Статья поступила в редакцию: 19.03.10. и принята к печати: 01.04.10.

При гипертензии крупные артерии становятся жесткими, и увеличивается пульсовое давление (ПД) вследствие отражения пульсовой волны. Одной из основных причин, послужившей основанием для измерения артериальной жесткости и отражения пульсовой волны в рутинной клинической практике у больных артериальной гипертензией, стало доказательство того, что артериальная жесткость и отражение пульсовой

волны имеют прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых (СС) событий [31, 53]. В документе последнего консенсуса экспертов были отражены методологические соглашения по измерению артериальной жесткости и отражения пульсовой волны [31]. В этой главе не будут рассматриваться вопросы эндотелиальной дисфункции и толщины комплекса интима-медиа.

1. Патопфизиология повреждения крупных артерий при артериальной гипертензии

1.1. Патопфизиология артериальной жесткости и отражения пульсовой волны

Аортальная жесткость, сопутствующая возрасту и СС факторам риска, вызвана различными явлениями, включающими разрыв эластических волокон, поперечных связей в эластической сети, накопление коллагена, фиброз, воспаление, некроз среднего гладкомышечного слоя, кальциноз и диффузию макромолекул в пределах артериальной стенки [17, 23, 30, 32].

У больных с артериальной гипертензией артериальная жесткость повышается в ответ на увеличение содержания неэластичных компонентов, в том числе коллагена, в стенке сосуда. Действительно, когда давление увеличивается во время сердечного цикла от диастолы к систоле, растяжимость уменьшается. Эти краткосрочные колебания не следует путать с долгосрочными изменениями в структуре и функции. В частности, много дискуссий вызвал вопрос, возникает ли уменьшение растяжимости крупных артерий, наблюдаемое в средневозрастной группе пациентов с артериальной гипертензией, вследствие увеличения давления или вследствие изменений структурных свойств [26]. В недавно опубликованном обзоре нами было показано, что различные механизмы возникновения изменений в стенке артерии, сопутствующих развитию гипертрофии и артериальной стенки, на моделях животных с гипертонической болезнью не обязательно связаны с повышенной изобарической жесткостью и прочностью. Мы пришли к выводу, что повышение артериальной жесткости, наблюдаемое у пациентов с гипертонической болезнью, прежде всего происходит за счет увеличения давления на стенку артерии [30, 32]. Позднее возраст, метаболические нарушения, почечная недостаточность могут изменить эту модель гемодинамики [53, 43].

Жесткость крупных артерий, в том числе аорты, представляет собой способность крупных сосудов снижать пульсацию, вызванную сердечным выбросом, и преобразовать ударное давление (и поток) в восходящей аорте в непрерывное давление (и поток) в нижележащих отделах артериального дерева, включая артериолы, в целях снижения затрат энергии органной перфузии. При высоком артериальном давлении, с возрастом и при сахарном диабете крупные артерии становятся жесткими, и пульсовое давление (ПД = систолическое артериальное давление (САД) минус диастолическое) увеличивается в центральных и периферических артериях. Действительно, «артериальное дерево» по структуре приближается к вязкоупругой трубе с многочисленными ветвями. Так как конец трубы имеет высокий уровень сопротивления, волны отражаются, образуя ретроградные волны. При увеличении артериальной жесткости скорость передачи прямых и отраженных волн возрастает, приводя к тому, что отраженные волны прибывают в аорту раньше и усиливают давление в конце систолы, таким образом, повышая ПД. Это увеличение может быть выражено как индекс аугментации аорты (АИХ), который представляет

собой процент прироста давления в зависимости от ПД в аорте, вызванного отраженными волнами.

В периферических артериях отражение пульсовых волн может привести к увеличению давления, потому что участки отражения располагаются ближе к периферическим участкам, чем к центральным артериям, и скорость пульсовой волны выше в периферической, более жесткой, артерии, чем в центральной эластической артерии. В результате амплитуда волны давления выше в периферических артериях, чем в центральных; это явление получило название «феномен амплификации» (усиления). Таким образом, из-за усиления ПД между периферическими и центральными артериями не совсем корректно определение уровня ПД в плечевой артерии, заменяя им ПД в аорте и в сонных артериях, особенно у лиц молодого возраста, у которых пульсовое давление в плечевой артерии превышает центральное ПД.

Так как центральное САД, ПД, АИХ и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) повышаются с возрастом, при наличии гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии и ассоциируются с повреждением органов-мишеней (гипертрофией левого желудочка, микроальбуминурией, утолщением интимы-медиа и эндотелиальной дисфункцией) и клиническими исходами, их часто используют как показатели артериальной жесткости. Но по ряду причин такая замена не должна часто использоваться. Во-первых, определяющие их факторы различны. Центральное САД, центральное ПД, индекс аугментации зависят от СРПВ, амплитуды отраженной волны, участков коэффициента отражения, а также продолжительности и характера желудочкового выброса, особенно в связи с изменением частоты сердечных сокращений и сократимости желудочков [41, 52], тогда как СРПВ в аорте, которая является скоростью распространения волны (c_0), представляет собой артериальную жесткость в соответствии с формулой Брамвелл-Хилла: $c = \sqrt{(V \cdot dP / \rho \cdot dV)}$, где dV — изменение артериального объема, dP — изменение давления, ведущее к изменениям объема, ρ — плотность жидкости. Во-вторых, патопфизиологические условия и лекарственные препараты могут изменить центральное ПД и индекс аугментации, не влияя на СРПВ в аорте, что предполагает их преобладающее влияние на отраженные волны, частоту сердечных сокращений сердечный выброс без изменения аортальной жесткости [33, 67]. В-третьих, индекс аугментации является гораздо более чувствительным к воздействию частоты сердечных сокращений, чем СРПВ в аорте [1].

1.2. Патопфизиология сердечно-сосудистых событий

Общепринятое представление о механизме повышения артериальной жесткости заключается в преждевременном возвращении отраженных волн в конце систолы, увеличивающих центральное ПД и таким образом САД, которое увеличивает нагрузку на левый желудочек, увеличивая потребности миокарда в кислороде. Кроме того, артериальная жесткость ассоциирована с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [42, 51, 53], известным фактором риска развития коронарных событий у людей с нор-

мальным и повышенным артериальным давлением. Увеличение центрального ПД и снижение диастолического артериального давления (ДАД) могут непосредственно привести к субэндокардиальной ишемии. Определение аортальной жесткости, которая интегрирует перестройку артериальной стенки, может отражать параллельно существующее поражение коронарных артерий.

Повышенная артериальная жесткость может привести к увеличению риска развития инсульта посредством ряда механизмов, таких как увеличение центрального ПД, приводящего к ремоделированию экстра- и интракраниальных артерий; к увеличению толщины стенок сонных артерий и развитию стенозов и атеросклеротических бляшек [8, 51], а также влияющему на распространенность и тяжесть поражений белого вещества головного мозга. Как указано выше, артериальная жесткость, являющаяся интегральным показателем повреждения артериальной стенки, может также отражать сопутствующее повреждение церебральных сосудов. Существует другое объяснение, основанное на наличии разницы входного сопротивления в сосудах головного мозга по сравнению с другими участками системного сосудистого русла. Наконец, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, при которых отмечаются высокое ПД и артериальная жесткость, являются факторами риска развития инсульта.

2. Определение артериальной жесткости и отражения пульсовой волны в клинической практике

Артериальная жесткость может быть оценена на системном, регионарном и местном уровнях. В отличие от системной артериальной жесткости, которую можно оценить лишь на моделях кровообращения, регионарную и местную (локальную) артериальную жесткость можно измерить прямым и неинвазивным методом в различных участках артериального русла. Одним из главных преимуществ методов оценки регионарной и локальной артериальной жесткости является то, что они основаны на прямых измерениях параметров, тесно связанных с жесткостью стенки. О методологических аспектах измерений были опубликованы обзоры [31, 42, 48, 53, 63]. В таблице 1 приведены основные характеристики различных методов.

2.1. Регионарная артериальная жесткость

Аорта — основной сосуд, представляющий интерес при определении регионарной артериальной жесткости по крайней мере по двум причинам: грудной и брюшной отделы аорты вносят наибольший вклад в артериальную буферную функцию [24–25, 42, 53], и аортальная СРПВ является независимым прогностическим фактором клинических исходов в различных популяциях [7, 10,

ТАБЛИЦА 1
УСТРОЙСТВА И МЕТОДЫ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕГИОНАРНОЙ, МЕСТНОЙ И СИСТЕМНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И ОТРАЖЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ (АДАПТИРОВАНО ИЗ [31])

Устройство	Метод	Место измерения	Ссылка
Региональная жесткость			
Complior®	Механотрансдуктор	Аортальная СРПВ ¹	2
Sphygmocor®	Тонометрия	Аортальная СРПВ ¹	50
Pulsepen®	Тонометрия	Аортальная СРПВ ¹	54
WallTrack®	Допплерография	Аортальная СРПВ ¹	21
Artlab®	Допплерография	Аортальная СРПВ ¹	47
УЗ устройства	Допплерография	Аортальная СРПВ ¹	14
Локальная жесткость			
WallTrack®	Эхо-трекинг	ССА ² , ОБА, ПА	21
NIUS®	Эхо-трекинг	ЛА	60
Artlab®	Эхо-трекинг	ОСА ² , ОБА, ПА	47
Различные УЗ устройства	Эхо-трекинг	ОСА ² , ОБА, ПА	48
MPT устройства	Фазово-контрастная МРТ	Ао	48
Системная жесткость (анализ формы волны)			
Метод площади	Диастолическое снижение	Сонная артерия, аорта	15
Соотношение давления потока и сигнала		Сонная артерия, ЛЖ	42
HDI PW CR-2000®	Метод Виндкесселя	Лучевая артерия	13
Ударный объем /пульсовое давление		Сонная артерия, аорта	16
Отраженные волны			
SphygmoCor®	Индекс аугментации	Все поверхностные артерии	50
Pulse trace®	Пальчиковая фотоплетизмография		41

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ¹аорта — каротидно-бедренная, также каротидно-лучевая и бедренно-большеберцовая СРПВ; ²все поверхностные артерии, включая, в частности, упомянутые; Ао — аорта; ОСА — общая сонная артерия; ОБА — общая бедренная артерия; ПА — плечевая артерия; ЛА — лучевая артерия; УО/ПД — ударный объем/пульсовое давление.

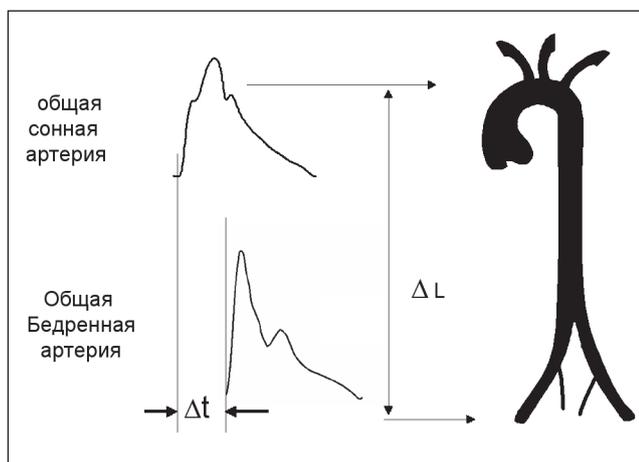
14, 27, 37, 39, 55–56, 59]. Тем не менее все участки артериального русла представляют потенциальный интерес. Действительно, артерии предплечья, где обычно измеряют артериальное давление, и артерии нижних конечностей особенно часто поражаются атеросклерозом. Определение локальной каротидной жесткости также может предоставить важную в прогностическом отношении информацию, так как в сонной артерии часто формируются атеромы.

Определение скорости распространения пульсовой волны

Определение СРПВ в целом представляется наиболее простым, неинвазивным, надежным и воспроизводимым методом для определения артериальной жесткости. Измерение каротидно-бедренной СРПВ, соответствующей общепринятой пропегативной модели артериальной системы, проводят прямым методом. Измеренная по ходу аорты и аорто-подвздошного пути она является наиболее клинически значимым параметром, так как аорта и ее первые ветви, ответственные за большинство патофизиологических последствий артериальной жесткости, — это именно то, что «видит левый желудочек». Каротидно-бедренную СРПВ использовали в эпидемиологических исследованиях, доказавших прогностическое значение жесткости аорты в отношении СС событий. В отличие от этого СРПВ, определенная вне аортального тракта на верхних (плечевая СРПВ) или нижних конечностях (бедренно-большеберцовая СРПВ), не имеет прогностического значения у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) [49].

Измерение СРПВ обычно проводят, используя скоростной метод «нога к ноге» от различных сигналов. Сигнал определяют чрескожно с правой общей сонной артерии и правой бедренной артерии («каротидно-бедренная» СРПВ), регистрируется также время задержки (Δt или транзитное время) между двумя сигналами (рис. 1). Могут быть использованы различные сигналы, в том числе давление [2], растяжение [64] и доплер [14]. Расстояние (D), охваченное волнами, как правило, приравнивается к расстоянию между двумя точками

Рисунок 1. Измерение каротидно-бедренной скорости пульсовой волны методом «нога к ноге» (адаптировано из [29] с разрешения автора)



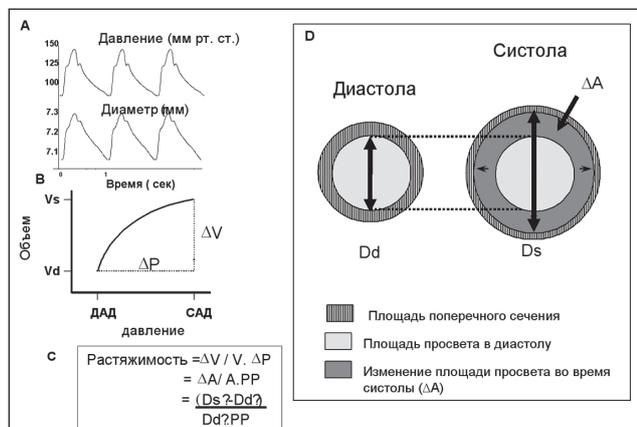
регистрации. Некоторые авторы вычитают из этого расстояния длину расстояния между датчиком на сонной артерии и рукояткой грудины [53]. СРПВ рассчитывается по формуле: $СРПВ = D / \Delta t$ (в метрах)/(в секундах). Следует упомянуть о некоторых ограничениях. Сигнал давления с бедренной артерии не всегда можно точно зафиксировать у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом и с заболеваниями периферических артерий. При наличии стенозов аорты, проксимальных стенозов подвздошной или бедренной артерий волны давления могут быть ослаблены и задержаны. Абдоминальное ожирение, особенно у мужчин, и большой размер бюста у женщин могут привести к неточным измерениям расстояния [63]. Наиболее широко используемый метод оценки транзитного времени — это метод «нога к ноге». «Нога» (основание) волны определяется в конце диастолы, когда начинается крутой подъем волнового фронта. Время транзита — время прохождения известного расстояния «ноги» волны.

Методы, основанные на использовании датчиков давления

Существует ряд устройств для автоматизированного измерения СРПВ, в которых сигналы давления могут регистрироваться одновременно. Complior System® (Colson, Les Lilas, Франция) используют специально предназначенные механотрансдукторы, которые накладываются непосредственно на кожу [2]. Время задержки определяется посредством алгоритма корреляции между каждой синхронно зарегистрированной волной. Оператор имеет возможность визуализировать форму зарегистрированных артериальных волн и проверить их. Оцениваются три главных артериальных участка: основной — аортальный ствол (каротидно-бедренный) и зоны артериального русла верхних (каротидно-плечевой) и нижних (от бедра до тыла стопы) конечностей. Эта система использовалась в большинстве эпидемиологических исследований, продемонстрировавших прогностическое значение СРПВ в отношении развития СС событий.

Волны давления также могут быть зарегистрированы последовательно на различных участках, и время задержки может быть вычислено при помощи синхронной регистрации электрокардиограммы. В системе SphygmoCor® [68] (ArtCor, Сидней, Австралия) используется единственный высокоточный аппланационный тонометр (Millar®) для регистрации проксимального (на сонной артерии) и дистального (на лучевой или бедренной артерии) пульса, проведенной последовательно в короткий промежуток времени, с последующим вычислением СРПВ по времени прохождения пульсовой волны между двумя участками артериального русла относительно зубца R электрокардиограммы. Для расчета времени прохождения пульсовой волны необходимо вычесть время между зубцом R и проксимальной пульсовой волной из времени между зубцом R и дистальной пульсовой волной. Начальная часть сигнала давления используется как точка отсчета. Также в автономном режиме можно проверить вариабельность измерений по диапазону пульса, согласно каждому алгоритму. Так как измерения произво-

Рисунок 2. Местная артериальная растяжимость. А: Одновременная регистрация изменений амплитуды давления и диаметра. В: Кривая давление — объем. С: Расчет растяжимости D: Схематическое изображение изменения просвета сосуда в поперечном сечении (DA) (адаптировано из [29] с разрешения автора)



дятся последовательно в течение короткого промежутка времени, изменения в изоволюмический период ЛЖ и вариабельность ЧСС практически не влияют на измеренное время распространения пульсовой волны. Методы с использованием механотрансдукторов или высокоточных аппланационных тонометров широко используются для измерения каротидно-бедренной СРПВ.

Японские исследователи рекомендовали использовать лодыжечно-плечевую СРПВ (лпСРПВ) и показали, что аортальная СРПВ первично независимо коррелирует с лпСРПВ, а также с СРПВ, измеренной на нижних конечностях [57].

Методы, основанные на использовании доплера и других способах

Волны растяжения, полученные с помощью устройств с функцией эхо-трекинга¹ с высокой разрешающей способностью (см. ниже), могут быть использованы для расчета СРПВ. Как описано выше, в устройстве SphygmoCor® СРПВ рассчитывается по волнам, последовательно полученным в течение короткого промежутка времени в двух участках артериального русла (например, общей сонной артерии и бедренной артерии), с использованием волны R электрокардиограммы для расчета времени задержки [41, 64]. Время прохождения пульсовой волны, необходимое для определения СРПВ, может быть измерено между двумя пульсовыми потоками, регистрируемыми одновременно с помощью непрерывного доплера [14] или последовательно с помощью ЭКГ. Измерение обычно проводят на уровне корня левой подключичной артерии (участок соответствует яремной вырезке на коже) и вблизи бифуркации брюшной аорты (на уровне пупка). Транзитное время рассчитывается

¹ Эхо-трекинг (Echo Tracking) — функция ультразвуковых приборов, позволяющая отслеживать движение сосудистой стенки и высчитывать различные показатели, в том числе модуль эластичности, параметр ригидности, податливость сосудистой стенки, точечную скорость пульсовой волны и индекс аугментации; также возможно проведение оценки функции эндотелия сосудов с помощью параметра кровотока-опосредованной дилатации (Прим. переводчика).

после автоматического распознавания основания пульсовой волны. Этот метод использовался для того, чтобы показать прогностическое значение СРПВ в аорте в отношении развития СС событий у больных сахарным диабетом [14]. Однако до сих пор неизвестно, обеспечивает ли это более точную оценку «аортальной» СРПВ по сравнению с каротидно-бедренной и имеет ли это какое-либо определенное преимущество [28, 48, 63]. Другие устройства используют для расчета СРПВ индекс жесткости. Эти устройства не столь точны, как упомянутые выше, поскольку предлагают аберрантные транзитные пути (лодыжка-рука) или оценивают расстояние от высоты (то есть высоты в положении сидя). Некоторые из них не вводят поправку на электромеханическую диссоциацию по отношению к сердечной деятельности или при коррекции используют модели.

2.2. Определение локальной артериальной жесткости

Локальная артериальная жесткость поверхностных артерий может быть определена с помощью ультразвуковых устройств. Каротидная жесткость представляет особый интерес, так как в сонной артерии атеросклероз развивается довольно часто. Все виды классических, двумерных сосудистых ультразвуковых систем могут быть использованы для определения диаметра сосудов в диастолу и его изменений. Но большинство из них имеют ограничения в точности измерений, потому что в них обычно используется анализ видеозаписей. В настоящее время некоторые исследователи определяют локальную жесткость глубоких артерий, таких как аорта, используя фазово-контрастную методику магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако в большинстве патофизиологических и фармакологических исследований используются методы эхо-трекинга.

Главное преимущество методов эхо-трекинга состоит в том, что локальная артериальная жесткость определяется непосредственно по изменению давления, приводящего к изменению в объеме, то есть без использования какой-либо модели циркуляции кровообращения (рис. 2). Однако, поскольку это требует высокого уровня технической подготовки и занимает больше времени, чем измерение СРПВ, определение локальной артериальной жесткости используется только для механистического анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии, а не в эпидемиологических исследованиях [31]. Тем не менее ультразвуковые методы в настоящее время являются единственным способом неинвазивной оценки эластических свойств артериальной стенки (модуль упругости Юнга, см. ниже) [11, 20, 25, 51], а также взаимосвязи между толщиной комплекса интима-медиа и эластическими свойствами [26] или влияния внутреннего и наружного ремоделирования на артериальную растяжимость [9, 11, 19, 61, 64]. Устройства с функцией эхо-трекинга были разработаны для измерения с высокой точностью диаметра в конце диастолы и его изменений. Первыми устройствами были Wall Track System® [21–22] и Nius 02® [60]. В этих аппаратах использовался радиоча-

ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ КРУПНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ (АДАПТИРОВАНО ИЗ [31])

Термин	Определение (ед. измерения)
Изменение диаметра	Изменение диаметра в течение систолы = систолический диаметр (Ds) — диастолический диаметр (Dd), (мм)
Изменение площади просвета	Изменение площади просвета в течение систолы, $\Delta A = \pi(Ds^2 - Dd^2)/4$, (мм ²), где D — внутренний диаметр
Площадь поперечного сечения стенки	Площадь поперечного сечения стенки артерии, $WCSA = \pi(De^2 - Di^2)/4$, (мм ²) Где De — внешний диаметр а Di — внутренний диаметр, измеренный в диастолу
Эластические свойства артерии в целом	
Коэффициент поперечной податливости (CC)	Абсолютное изменение площади просвета в течение систолы для данного изменения давления $CC = \Delta A / \Delta P$ (m ² .kPa ⁻¹), где ΔP — местное пульсовое давление
Коэффициент поперечной податливости (CC)	Абсолютное изменение площади просвета в течение систолы для данного изменения давления $CC = \Delta A / \Delta P$ (m ² .kPa ⁻¹), где ΔP — местное пульсовое давление
Модуль упругости Петерсона	Коэффициент обратной растяжимости: изменение давления, ведущее к увеличению относительной площади просвета Петерсон = $A \cdot \Delta P / \Delta A$ (kPa)
Эластические свойства артериальной стенки	
Модуль упругости Юнга или инкрементальный модуль упругости	$E_{inc} = [3(1 + A/WCSA)]/DC$, (kPa)
Эластические свойства на уровне атеросклеротической бляшки	
Градиент растяжения	Растяжение на соседнем (неизмененном) участке ОСА (выше бляшки) минус растяжение на уровне бляшки

стотный (РЧ) сигнал для повышения точности в 6–10 раз выше, чем в системах, использующих видеоизображения, которые ограничены пространственным разрешением пиксельного анализа. Точность в определении изменений в диаметре составляет всего 1 микрон [21–22, 60] для систем с функцией эхо-трекинга, и около 150 микрон (то есть размер пикселя) для систем с анализаторами видеоизображения. Для измерения абсолютного расстояния стандартное отклонение составляет от 9 до 25 микрон в системах с функцией эхо-трекинга и от 54 до 60 мкм для остальных систем. С помощью новой многолучевой системы с функцией эхо-трекинга, имеющей 128 линий радиочастотного сигнала (ArtLab®), можно определить и толщину комплекса интима-медиа, и изменения в диаметре, возникающие при пульсации сосудов, на протяжении артериального сегмента длиной 4 см. Эта система также позволяет определять градиент растяжения между двумя смежными зонами, например, на уровне атеросклеротической бляшки и выше или ниже ее.

У систем с функцией эхо-трекинга есть и другие преимущества перед системами видеоизображения: с использованием их данных может быть рассчитана толщина комплекса интима-медиа, что позволяет определить модуль упругости Юнга (см. ниже), построить кривую объем-давление артерии и таким образом определить артериальную жесткость при любом заданном давлении [11, 20, 25]; можно вычислить локальную СРПВ по времени задержки между двумя соседними сигналами растяжения [40]. Патологические и терапевтические изменения артериальной жесткости могут быть связаны

с геометрическими изменениями (площадь просвета артерии, толщина комплекса интима-медиа).

Большинство этих параметров требует измерения АД, которым должно быть местное давление, обычно определяемое в рассматриваемом кровеносном сосуде с использованием аппланационного тонометра [25, 62] и с применением калибровки сигнала по среднему и диастолическому давлению в плечевой артерии, полученных путем интеграции сигналов с плечевой или лучевой артерий [62] или при автоматическом вычислении с применением функции передачи (SphygmoCor, AtCor, Сидней, Австралия). Все поверхностно расположенные артерии подходят для геометрического исследования, в особенности общая сонная, общая бедренная и плечевая артерии.

В таблице 2 приведены определения различных показателей, используемых для характеристики эластических свойств сосудов, оцененных с помощью неинвазивных ультразвуковых методов. При определении свойств сосудистой стенки предполагается, что поперечное сечение артерии представляет собой круг (илл. 2). Эластические свойства артерии как полой структуры оцениваются по артериальной растяжимости, определенной по систоло-диастолическим изменениям в площади поперечного сечения и локального пульсового давления [19, 21, 25, 31, 48, 64]. Эластические свойства артериальной стенки определяются инкрементальным модулем упругости Юнга (E_{inc}), учитывающим толщину артериальной стенки, которую в расчетах можно заменить толщиной комплекса интима-медиа [18, 25, 31]. Модуль упругости

Юнга, или инкрементальный модуль упругости, который дает информацию относительно структуры стенки, не следует путать с модулем упругости Петерсона, который находится в обратной зависимости от поперечного сечения растяжения и эластичных свойств крупных артерий, представляющих полые структуры [18, 31]. При расчете модуля Юнга с использованием толщины интима-медиа предполагается, что стенка является гомогенной и «несущей поверхностью», что может привести к недооценке его значений.

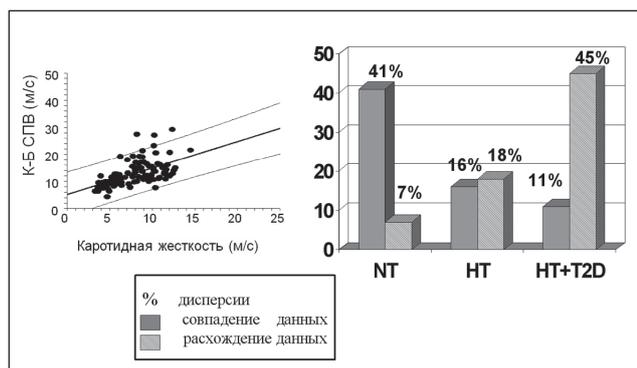
Связь между каротидной и аортальной жесткостью не очевидна. Значения каротидной и аортальной жесткости отличаются не в большой степени, в случае если они определяются у здоровых людей [46]. Однако при возрастании числа СС факторов риска увеличивается и расхождение между этими двумя показателями. Это свидетельствует о том, что СС факторы риска не влияют на каротидную и аортальную стенки и, следовательно, на их эластичные свойства (рис. 3) [46].

2.3. Системная артериальная жесткость

Методика, основанная на одновременном определении давления и потока (в выносящем тракте ЛЖ), позволяющая рассчитать волновое сопротивление, была успешно применена для характеристики Фрамингемской когорты [42]. Другой метод, с использованием электрических цепей на основе модифицированной модели Виндкесселя [13, 38], был разработан для определения проксимальной емкостной растяжимости и дистальной колебательной растяжимости (HDI/PulseWave CR-2000 Research CardioVascular Profiling System; Hypertension Diagnostics Inc, Eagan, MN, США). Этот метод основан на регистрации пульса на уровне лучевой артерии и определении отражения в диастолу в виде затухающей синусоидальной волны [13, 38].

Системная артериальная податливость также может быть определена при использовании «метода области» [15, 34], который требует оценки аортального кровотока (с помощью прибора для измерения скорости потока —

Рисунок 3. Сходство между аортальной жесткостью (измеренной с помощью каротидно-бедренной СПВ) и каротидной жесткостью у людей с нормальным уровнем артериального давления (NT), с артериальной гипертензией (HT) и у лиц с артериальной гипертензией и с сахарным диабетом тип 2 (HT + T2D). При увеличении числа факторов сердечно-сосудистого риска возрастает количество случаев несоответствия (адаптировано из [46] с разрешения автора)



велосиметра — на яремной ямке) и давления, измеренного аппланационным тонометром над проксимальной правой общей сонной артерией. Затем системная артериальная растяжимость рассчитывается по формуле: $SAC = Ad/[R(Ps-Pd)]$, где Ad — область под кривой спада диастолического давления от конечной систолы до конечной диастолы, R — общее периферическое сопротивление сосудов, Ps — конечное систолическое давление, а Pd — конечное диастолическое давление (откалиброванное по отношению к АД в плечевой артерии).

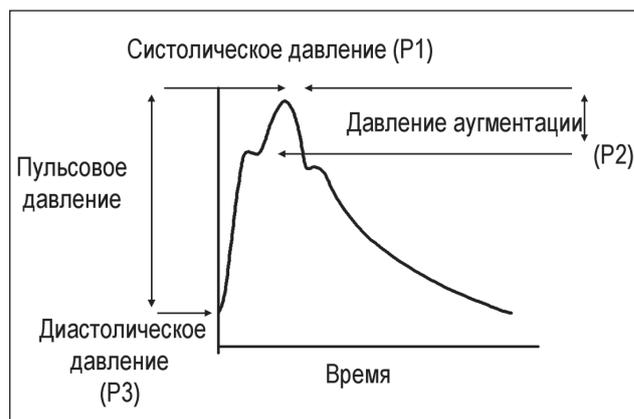
Таким образом, некоторые методы, используемые для неинвазивного определения системной артериальной жесткости, основаны на принципах электрических моделей, объединяющих последовательно емкость и сопротивление. Так, они опираются на многочисленные теоретические сопоставления на основе проведенного прямого измерения одного периферического, и зачастую дистального, параметра. Их теоретические, технические и практические недостатки, ограничивающие их широкое применение в клинической практике, обсуждались, и проводилось их сравнение с методами, используемыми для неинвазивного определения региональной жесткости [38, 45, 49, 63]. До сих пор в продольных исследованиях не представлены доказательства того, что системная артериальная жесткость или системная артериальная растяжимость имеют независимое прогностическое значение в отношении развития СС событий [15–16].

2.4. Неинвазивное определение отражения пульсовой волны

Анализ центральной пульсовой волны

Сигнал АД представляет собой направленную волну давления, возникшую вследствие сокращения желудочков и отражения пульсовой волны. Волны отражаются от периферии, главным образом в точках ветвления артерий или в зонах с существующей разницей сопротивлений. В сосудах эластического типа, где СРПВ низкая, отраженные волны имеют тенденцию

Рисунок 4. Индекс аугментации. Сигнал каротидного давления регистрируется аппланационным тонометром. Высота систолического пика (P1) выше перегиба (P2) соответствует давлению аугментации. Соотношение давления аугментации к пульсовому давлению соответствует индексу аугментации (AIx, в процентах) (адаптировано из [31] с разрешения автора)



возвращаться к корню аорты во время диастолы. В жестких артериях СРПВ повышается, и отраженные волны возвращаются к аорте раньше, усиливая прямую волну и увеличивая САД. Это явление может быть выражено количественно через индекс аугментации (увеличения), определенный как разница между вторым и первым систолическими пиками ($P_2 - P_1 = AP$ — увеличение давления) и выраженный в процентах от ПД (рис. 4) [35–36, 53, 67]. Наряду с высокой СРПВ, изменения в участках отражения пульсовой волны могут влиять на индекс аугментации. В клиническом исследовании не только ДАД и высота, связанные с участками отражения пульсовых волн, но также возраст и аортальная СРПВ, являются основными факторами, определяющими индекс аугментации [33].

Сигнал АД следует анализировать на центральном уровне, то есть на уровне восходящей аорты, так как он отражает истинную нагрузку на ЛЖ и стенки центральной крупной артерии. Сигнал аортального давления может быть оценен либо по сигналу с лучевой артерии при использовании функции преобразования [12, 50], либо по сигналу с общей сонной артерии [48, 63]. В последнем случае использование преобразовательной функции не обязательно. На обеих артериях сигнал давления может быть зарегистрирован неинвазивным методом с помощью датчика в виде карандаша, в который вмонтирован высокоточный тензометрический датчик Миллера (SPT-301, Millar Instruments). Наиболее широко используемый метод заключается в проведении тонометрии на лучевой артерии с дальнейшим применением преобразовательной функции (SphygmoCor, AtCor, Сидней, Австралия) для расчета сигнала давления аорты по сигналу с лучевой артерии [12, 50]. Действительно, в отличие от сонной артерии, лучевая артерия расположена над лучевой костью, что помогает достичь оптимального уплощения.

Общие обратные функции передачи применяются для восстановления аортального сигнала по данным лучевой тонометрии [12, 50]. Оценка основных показателей аортального давления (ПД и САД) считается более точной, чем оценка индекса аугментации (см. ниже) [33, 41]. Действительно, измерение индекса аугментации зависит от более высокочастотных сигналов, чем измерение давления, и функция преобразования представляется менее точной, давая больше различий между обследуемыми на высоких частотах [12, 41, 50]. Для измерения центрального давления вместо измерения давления в лучевой артерии определяется давление в плечевой артерии, что может внести ряд ошибок [65]. Несмотря на эти ограничения, лучевая тонометрия популярна, поскольку она отличается простотой применения и хорошей переносимостью.

Каротидная тонометрия требует более высокой степени технической подготовки, а функция преобразования не является обязательной, потому что артериальные участки близко расположены и сигналы пульсовых волн аналогичны [12, 31]. Прямые измерения, полученные на участке общей сонной артерии с использованием аппланационной тонометрии, могут быть откалиброваны

согласно методу, описанному Ван Бортемом и соавт. [62, 65].

Функция преобразования может быть полезной в случаях, когда аппланационная тонометрия не может быть применена на сонной артерии, например, у тучных людей или у пациентов с крупными атеросклеротическими бляшками или кальцинированными артериями, у которых этот метод не может считаться безопасным. Как обсуждалось ранее, функция преобразования должна применяться лишь при измерениях, проводимых на верхней конечности, где эластичные свойства артерий остаются постоянными независимо от возраста и наличия заболеваний. Это позволило бы оценивать САД и ПД в сонной артерии и в восходящей аорте по ПД в лучевой артерии [50, 62, 65].

Центральный индекс аугментации и центральное ПД имеют независимое прогностическое значение в отношении развития СС событий у когорты больных артериальной гипертензией из исследования САФЕ [68], у пациентов, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику [66], а также в отношении общей смертности у пациентов с ТХПН [35, 52].

3. Клиническая значимость

3.1. Повреждение артерий при гипертензии и связанные с ним клинические проявления

Во многих статьях и обзорах [23, 31, 36, 48, 63, 68] приводятся данные о различных патофизиологических состояниях, ассоциированных с повышенной артериальной жесткостью и отражением пульсовой волны. Наряду с доминирующим влиянием АД и старения [23, 36, 42, 53, 69], значение имеют (а) физиологические состояния [31], такие как низкий вес при рождении, состояние в менопаузе, недостаток физической активности; (б) генетический фон, например, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, сахарному диабету или инфаркту миокарда и генетический полиморфизм; (в) СС факторы риска: ожирение, курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром, сахарный диабет тип 1 и 2, гипергомоцистеинемия и высокий уровень С-реактивного белка, (г) СС заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инсульт; и (е) не СС заболевания, такие как терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН), умеренная ХПН, ревматоидный артрит, системный васкулит и системная красная волчанка.

3.2. Прогностическое значение артериальной жесткости и отражения пульсовой волны

Основной причиной определения артериальной жесткости и отражения пульсовой волны в рутинной клинической практике у пациентов с артериальной гипертензией являются недавно полученные доказательства независимого прогностического значения артериальной жесткости в отношении развития СС событий [31, 53].

Артериальная жесткость и отражение пульсовой волны — промежуточные конечные точки

В нескольких продольных эпидемиологических исследованиях было доказано прогностическое значение артериальной жесткости, каротидного пульсового давления и индекса аугментации как промежуточных конечных точек СС событий, то есть чем выше артериальная жесткость, тем выше число СС событий. Наибольшее число данных касается аортальной жесткости, определенной по каротидно-бедренной СРПВ. Жесткость аорты имеет независимое прогностическое значение в отношении общей летальности, летальности от СС событий, фатальных и нефатальных коронарных событий, фатальных инсультов у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью [10, 27, 29], а также у пациентов с сахарным диабетом тип 2 [14] или ТХПН [7, 55], у пожилых людей [39, 59] и в общей популяции [37, 56, 70]. В настоящее время признано, что жесткость аорты является промежуточной конечной точкой для СС событий.

Независимое прогностическое значение аортальной жесткости сохранялось и после внесения поправки на традиционные СС факторы риска, в том числе ПД в плечевой артерии, что показывает, что жесткость аорты имеет большее прогностическое значение, чем каждый из традиционных факторов риска. Прогностическая ценность аортальной жесткости в отношении развития ишемической болезни сердца сохраняется и после внесения корректировочных коэффициентов на Фрамингемскую шкалу риска, что позволяет предположить наличие дополнительного значения этого показателя в сочетании с СС факторами риска [10]. Одна из причин может заключаться в том, что жесткость аорты является интегральным показателем повреждения стенки сосуда, развивающегося в течение длительного периода времени, тогда как АД, уровни гликемии, липидов могут изменяться с течением времени, и данные, зарегистрированные на момент оценки степени риска, могут не отражать истинных значений, при которых может произойти повреждение артериальной стенки. Согласно другому объяснению, артериальная жесткость отмечается у пациентов, у которых факторы риска приобретают клиническую значимость.

Данные, касающиеся артериальной жесткости, измеренной на других артериальных участках, более противоречивы. Прогностическая ценность жесткости сонных артерий до сих пор не подтверждена у пациентов с артериальной гипертензией. Хотя каротидная жесткость имела прогностическое значение в отношении развития СС событий у немногочисленной группы пациентов с ТХПН [6] и после трансплантации почки [4], никакого влияния на прогноз не было выявлено у большого числа пациентов с явным поражением артериального русла [17]. Показатели, полученные при исследовании артериального русла верхних и нижних конечностей, в связи с их особой патофизиологией [24, 31, 42, 53] не могут отражать повреждение аорты, коронарных и церебральных артерий. Действительно, в отличие от сонно-бедренной СРПВ, ни плечевая, ни бедренно-большеберцовая СРПВ не имели прогностического значения в отношении СС исходов у больных ТХПН [48].

Центральные индекс аугментации и ПД, измеренные прямым методом с помощью каротидной тонометрии [35, 52] или оцененные с использованием функции преобразования данных лучевой тонометрии [66, 68], являются независимыми прогностическими факторами общей летальности у пациентов с ТХПН [35, 52], пациентов, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику [66], и у пациентов с артериальной гипертензией в исследовании САФЕ [68]. По данным исследования ANBP2, у пожилых женщин с артериальной гипертензией не выявлено никаких преимуществ в использовании каротидной аппланационной тонометрии (индекс аугментации или общая артериальная податливость) по сравнению с АД в плечевой артерии [15].

Фармакологические методы коррекции артериальной жесткости и отражения пульсовой волны

Изменения артериальной жесткости и отражения пульсовой волны на фоне различных фармакологических и нефармакологических методов лечения описаны в ряде публикаций и обзоров [28, 31, 44, 53]. Нефармакологические методы, способствующие снижению артериальной жесткости, включают [31, 53] физическую подготовку, диетические рекомендации (снижение веса, низосолевая диета, ограничение употребления алкоголя и специй, употребление альфа-линоленовой кислоты, рыбьего жира) и гормонзаместительную терапию (ГЗТ).

К фармакологическим методам лечения, которые могут привести к снижению артериальной жесткости, относятся [31, 53]: (а) антигипертензивные препараты, такие как диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1 рецепторов к ангиотензину 2 и антагонисты кальциевых каналов; (б) лечение хронической сердечной недостаточности ингибиторами АПФ, нитратами, антагонистами альдостерона, (с) гиполипидемические препараты, например, статины; (д) противодиабетические средства — тиазолидиндионы и (д) препараты центрального действия, такие как альбарел (ALT-711). Все еще обсуждается, уменьшается ли артериальная жесткость на фоне антигипертензивной терапии только вследствие снижения АД или это является следствием дополнительного независимого эффекта. По нашим сведениям, некоторые исследования однозначно показывают, что антигипертензивная терапия может привести к снижению артериальной жесткости и/или отражения пульсовой волны независимо от влияния на АД, например, значительное уменьшение артериальной жесткости после приема блокаторов кальциевых каналов [58] или после длительного применения ингибиторов АПФ [3, 61].

Выводы

В этой статье подчеркивается важность определения артериальной жесткости и отражения пульсовой волны не только для оценки риска СС событий, но также для прогнозирования СС исходов. Показатели артериальной жесткости также дают информацию о повреждении органов-мишеней и имеют большое значение для определения общего СС риска у лиц с артериальной гипертензией. Измерение артериальной жесткости и отражения

пульсовой волны не проводилось пациентам, ранее ошибочно отнесенным к категории низкого или среднего риска, тогда как они, в действительности, имея высокую артериальную жесткость или центральное ПД, должны быть отнесены к группе высокого СС риска.

Литература

1. Albaladejo P., Copie X., Boutouyrie P. et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38. — P. 949–952.
2. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26. — P. 485–490.
3. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E.; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38. — P. 922–926.
4. Barenbrock M., Kosch M., Joster E. et al. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20. — P. 79–84.
5. Beaussier H., Masson I., Collin C. et al. Carotid plaque, arterial stiffness gradient and remodelling in hypertension // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 52. — P. 729–736.
6. Blacher J., Pannier B., Guerin A. et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease // *Hypertension*. — 1998. — Vol. 32. — P. 570–574.
7. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 2434–2439.
8. Boutouyrie P., Laurent S., Girerd X. et al. Common carotid artery distensibility and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 25. — P. 651–659.
9. Boutouyrie P., Bussy C., Hayoz D. et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 2601–2606.
10. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39. — P. 10–15.
11. Bussy C., Boutouyrie P., Lacolley P. et al. Intrinsic stiffness of the carotid artery wall material in essential hypertensives // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35. — P. 1049–1054.
12. Chen C.-H., Nevo E., Fetis B. et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function // *Circulation*. — 1997. — Vol. 95. — P. 1827–1836.
13. Cohn J.N., Finkelstein S., McVeigh G. et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26. — P. 503–508.
14. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2085–2090.
15. Dart A.M., Gatzka C.D., Kingwell B.A. et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 47. — P. 785–790.
16. De Simone G., Roman M.J., Koren M.J. et al. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33. — P. 800–805.
17. Dijk J.M., Algra A., Grobbee D.E. et al. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1213–1220.
18. Dobrin P. Vascular mechanics // In: *Handbook of physiology, Section 2: the cardiovascular system, Vol. III: peripheral circulation and organ blood flow* / Ed. by J.T. Shepherd, F.M. Abboud. — Baltimore, Md: American Physiology Society, 1983. — P. 65–102.
19. Giannattasio C., Failla M., Stella M.L. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26. — P. 491–496.
20. Hayoz D., Rutschmann B., Perret F. et al. Conduit artery compliance and distensibility are not necessarily reduced in hypertension // *Hypertension*. — 1992. — Vol. 20. — P. 1–6.
21. Hoeks A.P., Brands P.J., Smeets F.A. et al. Assessment of the distensibility of superficial arteries // *Ultrasound Med. Biol.* — 1990. — Vol. 16. — P. 121–128.
22. Hoeks A.P., Willekes C., Boutouyrie P. et al. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing // *Ultrasound Med. Biol.* — 1997. — Vol. 23. — P. 1017–23.
23. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac ageing: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: ageing arteries: a «set up» for vascular disease // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 139–146.
24. Latham R.D., Westerhof N., Sipkema P. et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures // *Circulation*. — 1985. — Vol. 72. — P. 1257–1269.
25. Laurent S., Caviezel B., Beck L. et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans // *Hypertension*. — 1994. — Vol. 23. — P. 878–883.
26. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26. — P. 355–362.
27. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 1236–1241.
28. Laurent S., Kingwell B., Bank A. et al. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15. — P. 453–458.
29. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 1203–1206.
30. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. et al. Structural and genetic bases of arterial stiffness // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45. — P. 1050–1055.
31. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert Consensus Document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical applications // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2588–2605.
32. Laurent S., Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension highlights (Review)* // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49. — P. 1202–1206.
33. Lemogoum D., Flores G., Van den Abeele W. et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22. — P. 511–517.
34. Liu Z., Brin K.P., Yin F.C. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 251. — P. H588–H600.
35. London G.M., Blacher J., Pannier B. et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38. — P. 434–438.
36. Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice // *QJM*. — 2002. — Vol. 95. — P. 67–74.
37. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 657–663.
38. McVeigh G.E., Bratteli C.W., Morgan D.J. et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33. — P. 1392–1398.
39. Meaume S., Benetos A., Henry O.F. et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 2046–2050.
40. Meinders J.M., Kornet L., Brands P.J. et al. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms // *Ultrasound Imaging*. — 2001. — Vol. 23. — P. 199–215.
41. Millasseau S.C., Guigui F.G., Kelly R.P. et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 952–956.
42. Mitchell G.F., Izzo L., Lacourcière Y. et al. Stiffness in patients with systolic hypertension // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2955–2961.

43. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition // Oxford University Press. — 2005. — 624 p.
44. Oliver J.J., Webb D.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 554–566.
45. O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C. et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15. — P. 426–444.
46. Paini A., Boutouyrie P., Calvet D. et al. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47. — P. 371–376.
47. Paini A., Boutouyrie P., Calvet D. et al. Multi-axial mechanical characteristics of carotid plaque: analysis by multi-array echotracking system // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 117–123.
48. Pannier B., Avolio A.P., Hoeks A. et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15. — P. 743–753.
49. Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 592–596.
50. Pauca A.L., O'Rourke M.F., Kon N.D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 932–937.
51. Roman M.J., Saba P.S., Pini R. et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension // *Circulation.* — 1992. — Vol. 86. — P. 1909–1918.
52. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 39. — P. 735–738.
53. Safar M.E., O'Rourke M.F. Handbook of hypertension, volume 23: arterial stiffness in hypertension. — Elsevier, 2006. — 598 p.
54. Salvi P., Lio G., Labat C. et al. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22. — P. 2285–2293.
55. Shoji T., Emoto M., Shinohara K. et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 2117–2124.
56. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H. et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study // *Circ. J.* — 2005. — Vol. 69. — P. 259–264.
57. Sugawara J., Hayashi K., Yokoi T. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? // *J. Hum. Hypertens.* — 2005. — Vol. 19. — P. 401–406.
58. Stefanadis C., Dernellis J., Vlachopoulos C. et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 1853–1858.
59. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M. et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 3384–3390.
60. Tardy Y., Meister J.J., Perret F. et al. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements // *Clin. Phys. Physiol. Meas.* — 1991. — Vol. 12. — P. 39–54.
61. Tropeano A.I., Boutouyrie P., Pannier B. et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48. — P. 80–86.
62. Van Bortel L., Balkestein E.J., van der Heijden-Spek J.J. et al. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1037–1044.
63. Van Bortel L.M., Duprez D., Starmans-Kool M.J. et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15. — P. 445–452.
64. Van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H. et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35. — P. 637–642.
65. Verbeke F., Segers P., Heireman S. et al. Noninvasive assessment of local pulse pressure. Importance of brachial-to-radial pressure amplification // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46. — P. 244–248.
66. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2657–2663.
67. Wilkinson I.B., MacCallum H., Hupperetz P.C. et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man // *J. Physiol.* — 2001. — Vol. 530. — P. 541–550.
68. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 1213–1225.
69. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 664–670.
70. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 932–943.