

---

*Глубокоуважаемые коллеги!*

Редколлегия журнала «Клиническая медицина» сердечно поздравляет Вас с наступающим 2012 годом.

Это год 180-летнего юбилея Сергея Петровича Боткина, портрет которого на обложке нашего журнала. Это ко многому нас обязывает. Будет выпущен отдельный номер, посвященный развитию Боткинского наследия в современной клинической медицине. Откроет его передовая статья «Вклад династии Боткиных в развитие отечественной медицины».

Журнал в новом году будет выходить не в 6, а в 12 номерах, на что обращаем внимание наших подписчиков, коллективных и индивидуальных.

Авторитет журнала «Клиническая медицина» высок, поэтому перед рецензентами стоит серьезная задача — отбирать статьи, выполненные на высоком научно-методическом уровне (в соответствии с требованиями редколлегии) и представляющие научно-практический интерес.

*Уважаемые авторы и читатели журнала!*

Мы призываем Вас к активному творческому сотрудничеству во имя основной задачи — сохранения здоровья и творческого долголетия наших пациентов.

*Глубокоуважаемые коллеги!*

Желаем Вам в Новом 2012 году крепкого здоровья, счастья, удачи, дальнейших успехов в Вашем благородном труде!

*Главный редактор журнала «Клиническая медицина»  
член-корреспондент РАМН профессор В. Симоненко*

---

## Обзоры и лекции

---

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 616.13-008.334:616.1

### АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ — МАРКЕР РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Э. Н. Оттева<sup>1</sup>, Е. В. Клинова<sup>2</sup>, О. Г. Гарбузова<sup>2,3</sup>, В. Н. Исакова<sup>3</sup>, Е. В. Бандурко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск; <sup>2</sup>Медицинский центр «Прима Медика», Хабаровск; <sup>3</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

---

*Жесткость (ригидность) артериальной стенки — один из признанных на сегодняшний день маркеров сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Большая часть работ посвящена изучению артериальной ригидности при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарном диабете. Представлены патофизиологические механизмы увеличения жесткости сосудов, показатели, определяющие артериальную жесткость (податливость, растяжимость, модуль эластичности, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации). Описаны основные способы измерения артериальной жесткости с акцентом на неинвазивные методы и факторы, влияющие на жесткость сосудов. Представлены возможности медикаментозного воздействия на состояние магистральных артерий.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* артериальная жесткость, податливость, растяжимость сосудов, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации

#### ARTERIAL RIGIDITY, A MARKER OF CARDIOVASCULAR DISEASES

*E. N. Otteva, E. V. Klinkova, O. G. Garbuzova, V. N. Isakova, E. V. Bandurko*

Institute of Advanced Medical Training; Prima Medika Medical Centre; Far East State Medical University, Khabarovsk

*Rigidity of the arterial wall is a generally accepted marker of cardiovascular diseases. Many studies are designed to investigate arterial rigidity in patients with arterial hypertension, coronary heart disease, and diabetes mellitus. The authors consider pathophysiological mechanisms underlying the enhancement of vascular rigidity and the respective contributing factors,*

such as extensibility, compressibility, elasticity modulus, pulse wave propagation velocity, and augmentation index. The main methods for measuring arterial rigidity are described with special reference to non-invasive techniques and factors responsible for this condition. Possibilities for medicamental modification of main arteries are discussed.

**Key words:** arterial rigidity, extensibility, compressibility, pulse wave distribution velocity, augmentation index

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смерти в большинстве развитых стран. Большинство известных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений реализует свое действие через изменение свойств сосудистой стенки. Известно, что увеличение ригидности (жесткости) артерий коррелирует с возрастом, дислипидемией, повышением уровня инсулина и глюкозы в плазме крови, выраженностью абдоминального ожирения, эндотелиальной дисфункцией [6, 8]. В связи с этим жесткость артерий может быть интегральным фактором сердечно-сосудистого риска при указанных состояниях, а также рассматриваться как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений в популяции в целом.

### Патофизиологические механизмы увеличения ригидности артерий

Основные компоненты артериальной стенки — коллаген, эластин, гладкомышечные клетки. Процесс увеличения жесткости сосудистой стенки зависит от ее эластического каркаса, скорости и выраженности возрастной инволюции эластина, возрастного и патологически обусловленного повышения жесткости коллагена (коллаген в стенках аорты молодого человека в 500 раз жестче, чем эластин, а в возрасте от 20 до 70 лет разница увеличивается до 1000 раз) [4, 48].

R. Furchgott и J. Zawadzki [26] впервые высказали мнение о самостоятельной роли эндотелия сосудов в регуляции сосудистого тонуса. Исследователи обнаружили способность артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на действие ацетилхолина без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главную роль в этом авторы отводили эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий в критических ситуациях связь между кровью и тканями».

Экспериментальные исследования показали, что увеличение артериальной жесткости связано со структурно-анатомическими изменениями в сосудистой стенке. Это проявляется диффузным фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), повышением содержания и дезорганизацией коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [9, 70].

Значительную роль в формировании нарушений механических свойств играют функциональные факторы, такие как увеличение напряжения сдвига на эндотелии, временное возрастание концентрации циркулирующих vasoактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса и др. Особое значение в ряду этих факторов принадлежит функциональной активности сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток [70]. Взаимодействие между указанными компонентами повышает жесткость сосудистой стенки как во время непосредственного воздействия на нее, так

и в течение длительного времени, запуская порочный круг необратимого повышения жесткости (рис. 1) [3, 70].

Патофизиологические процессы повышения артериальной ригидности вовлекают многие каскады ремоделирования; наиболее значимыми из них являются воспалительный, протеазный и оксидативный сдвиги [70].

Гистологические исследования жестких сосудов выявляют характерные изменения: ненормальные и неправильно выстроенные эндотелиоциты интимы, увеличенное содержание коллагена, измененные молекулы эластина, инфильтрация стенок гладкими миоцитами, макрофагами и мононуклеарами, повышение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП), трансформацию фактора роста  $\beta$ , внутриклеточные факторы адгезии, повышенное содержание цитокинов [3, 70]. Изменения на молекулярном уровне способны приводить к увеличению толщины комплекса интима—медиа в 2—4 раза. В дополнение к утолщению стенки сосуда происходит увеличение внутреннего диаметра центральных артерий аорты на 9% за каждые 10 лет (в возрасте от 20 до 60 лет) [70].

ЭЦМ сосудистой стенки состоит из коллагена, эластина и гликопротеинов и протеогликанов. Коллаген и эластин обеспечивают структурную целостность и эластичность стенки сосудов. Их баланс облигатно регулируется катаболическими ММП [3, 35, 79]. Через коллагенолитический и эластинолитический эффекты ММП приводят к деградации ЭЦМ, одним из механизмов которого является «разматывание» сломанных и изношенных эластиновых и коллагеновых молекул с целью их утилизации и формирования новых, полноценно функционирующих молекул. Коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13) и эластазы (ММП-7, сериновые протеазы) продуцируют сосудистые клетки и воспалительные клетки, такие как макрофаги и полиморфно-ядерные нейтрофилы [3, 30]. Дальнейшая деградация базальной мембраны ЭЦМ и возбуждение хемотаксических агентов происходит через активацию ММП-2 и ММП-9. Деятельность этих ферментов регулируется увеличением экспрессии соответствующих генов, посттрансляционная активация — распадом рго-ММП белка, взаимодействиями ММП—ММП-плазмином, тромбином и активными формами кислорода. Активности протеиназ противостоят тканевые ингибиторы ММП. Баланс ММП и тканевых ингибиторов ММП является центром

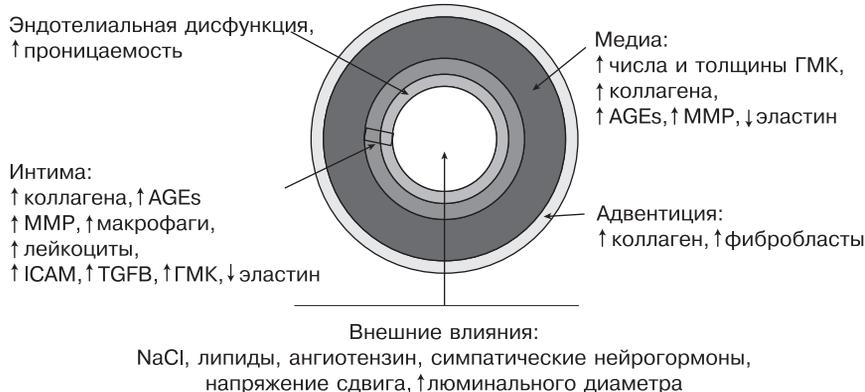


Рис. 1. Патогенез повышения артериальной ригидности [5].

управления сосудистого ремоделирования и повышения артериальной жесткости [3, 30, 70].

Полноценные молекулы коллагена обладают устойчивыми межмолекулярными связями и практически не зависят от активности гидролитических ферментов. Причиной нарушения целостности внутри- и межмолекулярного взаимодействия может быть нерациональное и/или несвоевременное разматывание матрицы коллагена, происходящее при усилении таких факторов, как системное воспаление, оксидативный стресс и др. При таких условиях коллаген особенно восприимчив к неферментативной взаимной гликолизации. Это ведет к повышению содержания коллагена в стенке сосуда, часто с более неорганизованным и дисфункциональным распределением волокон [3, 30, 70].

Молекулы эластина также стабилизированы взаимным соединением. Разрушение этих взаимосвязей вносит вклад в ослабление эластической матрицы с предрасположением к минерализации кальцием и фосфором, что в совокупности приводит к увеличению артериальной ригидности. Кроме того, активация различных MMP приводит к поломке и изнашиванию молекул эластина. Изменения в продукции эластина и молекулярных механизмов его репарации вносят существенный вклад в потерю сосудистой эластичности [3, 30].

Тонус гладкомышечного слоя может изменяться непосредственно под воздействием механической стимуляции, а также с участием паракринных посредников типа оксида азота (NO), ангиотензина II (АТ-II), эндотелина I (ЭТ-I), агрессивных продуктов оксидативного стресса [70]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), сниженная экспрессия NO per se, повышенная экспрессия асимметричного диметиларгинина (естественного ингибитора NO-синтазы) связаны с повышением артериальной жесткости [24, 53, 62, 64, 66].

По данным ряда авторов, в результате эндотелиальной дисфункции снижается системная экспрессия эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и продукция NO — мощного естественного вазопротектора. Эндотелий с нарушенным фенотипом (дисфункциональный) экспрессирует в большом количестве ЭТ-I и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [16, 70].

ЭТ-I вызывает длительную вазоконстрикцию, гипертрофию гладких миоцитов и перестройку эндотелиоцитов. Этот факт играет важную роль в снижении эластичности артерий [16, 70]. Увеличение экспрессии АПФ является причиной повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которое принимает непосредственное участие в ремоделировании. АТ-II, помимо вазопрессивных эффектов, стимулирует образование свободных радикалов, экспрессию цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , белковых хемоаттрактантов, адгезивных молекул. АТ-II способен вызывать ремоделирование ЭЦМ, стимулировать формирование коллагена и уменьшать синтез эластина [3, 70].

В соответствии с особенностями строения выделяют 3 типа артерий: эластический, мышечный и смешанный (мышечно-эластический). Классификация основывается на соотношении количества мышечных клеток и эластических волокон в средней оболочке сосуда [1, 37]. К артериям эластического типа относятся сосуды крупного калибра, такие как аорта и легочная артерия. Артерии мышечного типа — сосуды среднего калибра (туловища и конечностей) и мелкого (артериолы). По мере удаления от сердца уменьшаются диаметр артерий, количество эластических волокон в сосудистой стенке, а количество мышечных волокон увеличивается.

Если аорта состоит в основном из большого количества эластических волокон, то в составе мелких артериол

преобладают гладкомышечные клетки. Строение сосудов определяет их функциональные особенности. Эластические свойства артерий изменяются по ходу артериальной системы: проксимальные — более податливые, дистальные — более жесткие [5, 37].

Исследователи указывают на избирательный характер поражения сосудов в зависимости от их типа. По данным S. Laurent и соавт. [33], устойчивое изменение архитектуры стенок артерий связано главным образом с нарушением соотношения коллагеновых и эластиновых волокон, изменением их структуры и взаимного расположения. Таким образом, в силу анатомических особенностей нарушение артериальной жесткости прежде всего происходит в крупных артериальных сосудах [50]. По отношению к ним ремоделирование характеризуется увеличением их жесткости и расширением [63]. Крупные проводящие артерии, и в первую очередь аорта, подвержены патологическим влияниям в большей степени, чем периферические [3, 70].

Опубликован ряд работ, предопределяющих роль генетических факторов в изменении механических свойств аорты [3, 58, 70]. В роли генетических детерминант артериальной жесткости обсуждаются полиморфизмы генов АПФ, коллагена 1 $\alpha$ , фибриллина-1, ангиотензина-1, рецепторов к эндотелинам А и В и др. [70]. В то же время в работе S. Zeman [70] отмечено, что ни один из исследованных генов-кандидатов не имеет исключительного значения в формировании артериальной жесткости. Очевидно, этот процесс является многофакторным [70].

### Основные механические характеристики сосудов

К механическим характеристикам сосудов относятся податливость, растяжимость и жесткость сосудистой стенки [36].

Податливость стенки сосудов (С) определяется как абсолютное изменение объема ( $\Delta V$ ) в ответ на изменение давления ( $\Delta P$ ):

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}, \text{ см}^2/\text{мм рт. ст.}$$

Для обозначения С чаще всего используется отношение изменения площади сечения сосуда к изменению давления в сосуде (в  $\text{см}^2/\text{мм рт. ст.}$ ). Напряжение сосудистой стенки при низком давлении обеспечивается растяжением эластических волокон, при высоком — реакцией менее растяжимых коллагеновых волокон. В этом случае стенка артерий становится более жесткой, т. е. менее податливой [36].

Для сравнения эластических структур с различными начальными размерами рассчитывается растяжимость — отношение податливости ( $\Delta V/\Delta P$ ) к начальному объему (V):

$$Di = \frac{\Delta V}{\Delta P} \cdot V, \text{ мм рт. ст.}$$

Растяжимость артерий определяется структурой сосудистой стенки, тонусом гладких мышц и уровнем артериального давления (АД).

Жесткость — величина, обратная растяжимости, эластичности, отражающая способность артериальной стенки к сопротивлению и деформации [70].

Модуль прироста эластичности, или модуль Юнга, дает информацию о внутренних эластических свойствах сосудистой стенки, не зависящей от геометрии сосуда. Увеличение модуля Е Юнга является характеристикой более ригидного биоматериала. Эти показатели могут быть косвенно оценены с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

Измерение СРПВ является общепринятым, поскольку это наиболее простой, неинвазивный и воспроизводимый

метод для определения жесткости артериальной стенки [58]. СРПВ характеризует быструю распространения пульсовой волны в определенном сегменте артериальной системы. СРПВ — параметр, интегрирующий в себе геометрию и эластические свойства сосуда, описываемые уравнением Моенса—Кортевега:

$$PWV = \frac{E \cdot h}{2r \cdot p}, \text{ м/с,}$$

где PWV — скорость пульсовой волны, м/с (Pulse Wave Velocity); E — модуль Юнга,  $r$  — радиус,  $h$  — толщина стенки, мм;  $p$  — плотность жидкости.

Из приведенной формулы следует, что с увеличением жесткости сосудов и толщины его стенки СРПВ возрастает. Так, в аорте она равна 4—6 м/с, в артериях мышечного типа — 8—12 м/с, что намного больше скорости линейного кровотока, которая в покое составляет примерно 0,5 м/с [6, 36].

С возрастом эластичность сосудов снижается (модуль упругости растёт), СРПВ повышается. Растёт СРПВ и с увеличением давления, так как при повышенном давлении сосуд растягивается, становится более «напряженным» и для его дальнейшего растяжения требуется большее усилие [6].

В согласительном документе (Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications, 2006 г.) европейские эксперты указывают на то, что измерение скорости пульсовой волны является простым, точным и воспроизводимым методом оценки артериальной жесткости [58].

Обозначая определение каротидно-фemorальной СРПВ как золотой стандарт изучения артериальной жесткости, европейские эксперты считают, что одновременный анализ центральной пульсовой волны (с измерением центрального аортального давления систолического АД (САД) и пульсового давления (ПД), а также, с вычислением так называемого индекса отражения) дает дополнительную информацию о состоянии артериального русла [58].

Влияние жесткости сосудистой стенки на СРПВ была описана W. Nichols [46] и T. Hansen и соавт. [28]. СРПВ характеризует упругое напряжение сосудистых стенок и возрастает с увеличением жесткости артерий. Так, у лиц с растяжимыми артериями СРПВ более низкая и отраженная волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы. При ригидных артериях СРПВ возрастает и отраженная волна возвращается раньше, во время систолы, что проявляется увеличением САД и ПД и постнагрузки на левый желудочек. Таким образом, чем выше ригидность аорты, тем хуже субэндокардиальный кровоток, что в свою очередь приводит к усилению субэндокардиальной ишемии миокарда [46, 65].

Другим показателем, количественно характеризующим обратную пульсовую волну и жесткость артериальной стенки, является индекс прироста — индекс аугментации (R-AI):

$R-AI = \text{высота прироста пульсовой волны ПД} \cdot 100$ .

Волна АД, распространяемая по артериальному руслу, представляет собой результат сочетания волны, вызванной сокращением желудочка (колебания артериальной стенки от сердца к резистивным сосудам), так и волны отражения (колебания артериальной стенки от резистентных сосудов к сердцу).

В контексте изучения пульсовой и отраженной волн исследователи отмечают тот факт, что СРПВ, центральное аортальное давление и индекс отражения могут выступать

в качестве самостоятельных независимых предикторов смертности. Значение индекса аугментации как маркера сердечно-сосудистой и общей смертности у здоровых лиц и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждается многими исследованиями [22, 47].

### Методы исследования артериальной жесткости

Методологические трудности в изучении артериальной ригидности можно объяснить тем, что до недавнего времени для этого использовали лишь инвазивные методы.

В последнее время появилась возможность применения для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов неинвазивных методов: прямых визуализирующих (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии — МРТ и др.) и непрямых (модифицированной сфигмографии, плетизмографии, осциллометрии). Методы первой группы не получили широкого распространения из-за травматичности, второй — вследствие трудоемкости процесса и высокой стоимости.

Возможности исследователей расширились с разработкой метода непрямой артериографии, основанного на контурном анализе пульсовой волны. Достоверность этого метода подтверждена сравнением с инвазивной артериографией: отмечена полная идентичность аортальных пульсовых волн, зарегистрированных инвазивным и неинвазивным методами [11, 12].

Среди инвазивных методов выделяется метод рентгеноконтрастной ангиографии с внутрисосудистым введением ультразвукового датчика.

Применение методов гистологического исследования элементов сосудистой стенки возможно только при выполнении оперативных вмешательств.

Неинвазивные методы позволяют проводить компьютерный анализ видео-, осцилло- или ультразвуковых сигналов. Окклюзионная плетизмография основана на регистрации изменения объема органа или части тела во время систолы, связанного с растяжением артериальных сосудов.

Реография (электроплетизмография) — метод исследования общего и органного кровообращения, основанный на регистрации колебания сопротивления живой ткани организма переменному току высокой частоты.

Метод осциллографии заключается в передаче колебаний артериальной стенки на манжету, сжимающую конечность, в результате чего можно сделать вывод об эластичности сосудистой стенки, величине минимального, максимального и среднего АД и объемных изменениях сосуда в ответ на изменение АД.

Методом, нашедшим в настоящее время широкое применение, является сфигмография. Основой этого метода является регистрация движения артериальной стенки, возникающего под влиянием волны АД при каждом сокращении сердца. На этот метод опирается широко используемый в настоящее время контурный анализ пульсовой волны давления. С помощью МРТ дается оценка структуры и изменения диаметра поверхностных и глубоко расположенных сосудов в реальном времени. Это позволяет судить о механических свойствах визуализируемой артерии.

Ультразвуковое исследование (доплерэхокардиография, эхокардиография высокого разрешения и др.) позволяет оценить толщину структурных компонентов сосудистой стенки, диаметр сосудов, скорость пульсового потока [3].

Изучение артериальной жесткости проводят на нескольких уровнях: системном, региональном и локальном

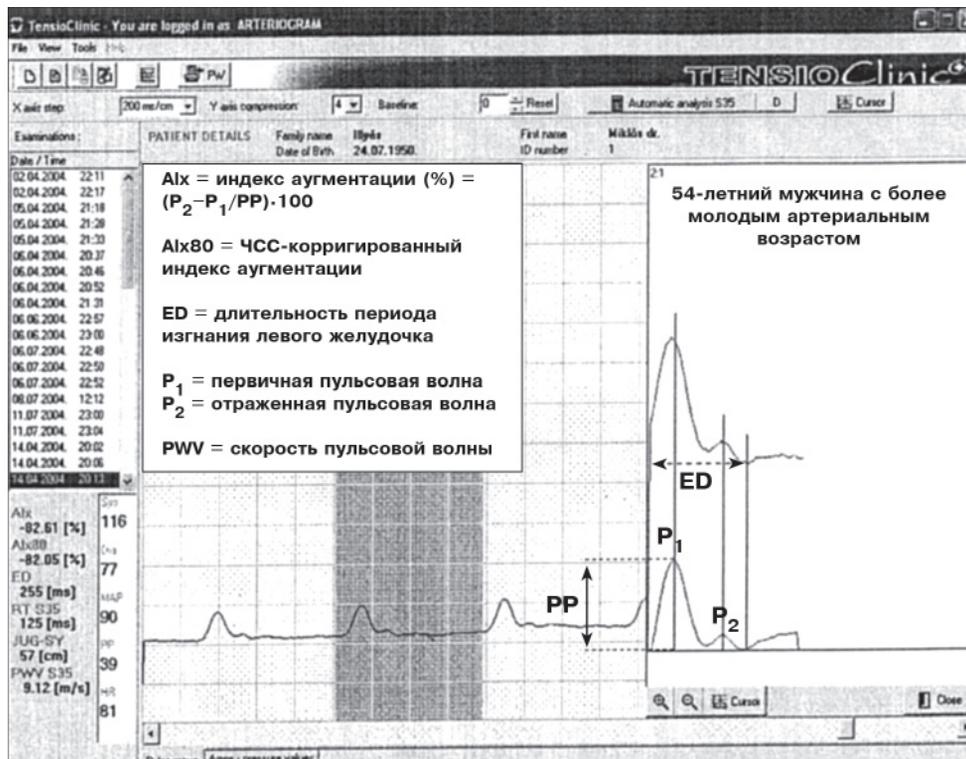


Рис. 2. Артериограмма.

[58]. Исследование системной артериальной жесткости возможно только с использованием моделей кровообращения. Региональная и локальная артериальная жесткость может быть измерена как инвазивно, так и неинвазивно на разных участках артериального русла.

Региональную артериальную жесткость оценивают по СРПВ на отдельных участках.

Локальную жесткость артерий измеряют с использованием доплеро- и эхокардиографических методик или с помощью МРТ. Ультразвуковые методы позволяют достаточно точно определить состояние местной артериальной жесткости, толщину комплекса интима—медиа исследуемой артерии [3].

Эксперты ESC указывают, что для эпидемиологических исследований и диагностики кардиоваскулярного риска предпочтительно использовать показатели системной или аортальной жесткости [58].

Безусловно, в амбулаторной практике наиболее привлекательными являются неинвазивные, доступные и хорошо воспроизводимые методы.

Всем этим требованиям отвечает прибор артериограф Tensio Clinic (Венгрия). Прибор позволяет неинвазивно оценивать состояние сердечно-сосудистой системы и степень поражения сосудов атеросклерозом максимально просто, точно и эффективно, не требуя специальной подготовки персонала.

В основе работы артериографа лежит осциллометрический метод измерения пульсовой волны. С помощью обыкновенной манжеты регистрируется пульсовая волна в плечевой артерии и далее на основании данных о ее распространении рассчитываются показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы.

Измеряемые параметры: индекс аугментации, %; корригированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС) индекс аугментации; скорость пульсовой волны в аорте, м/с; систолический индекс площади сердечного цикла, %; диастолический индекс сердечного цикла, %; площадь

диастолического отражения; САД, мм рт. ст.; диастолическое АД, мм рт. ст.; среднее АД, мм рт. ст.; ПД, мм рт. ст.; ЧСС, в минуту; длительность периода изгнания левого желудочка, мс.

Измерения основываются на том факте, что при сокращении сердца первая пульсовая волна (ранний систолический пик) отражается от бифуркации аорты, что приводит к появлению вторичной волны, которая может быть зарегистрирована на кривой САД (поздний систолический пик). Вторичная (отраженная) волна накладывается на первичную за определенное время (RT S35), зависящее от ригидности (жесткости) аорты и амплитуды и отражающее тонус периферических артерий (общую артериальную ригидность). Поэтому, зная время отражения (RT S35) и расстояние между югулярной вырезкой грудины и лонной костью (JUG SY), можно рассчитать скорость пульсовой волны в аорте (PWV S35). Путем определения амплитуды первичной и отраженной волн, можно вычислить индекс аугментации (Aix), который дает информацию как о ригидности аорты (наличии атеросклероза), так и о периферическом сосудистом сопротивлении. Результат представляется в виде артериограммы (рис. 2).

Этот неинвазивный метод прост, точен и может быть использован как в крупномасштабных эпидемиологических, так и в клинических исследованиях.

#### Факторы, влияющие на жесткость артериальной стенки

В литературе приводятся убедительные данные о том, что значение СРПВ зависит от многих факторов.

По данным исследования COMPLIOR (2001), установлено, что возраст является главным после САД фактором, оказывающим влияние на СРПВ, причем была выявлена прямая корреляционная зависимость между этими показателями [1].

У здоровых людей установлено влияние пола на ригидность сосудистой стенки. У мужчин моложе 50 лет на-

блюдаются более высокие показатели СРПВ, чем у женщин. Такие различия можно объяснить защитным действием женских половых гормонов. После 50 лет СРПВ у мужчин и женщин становится одинаковой [10].

Уровень АД также является важным фактором, влияющим на СРПВ. В большей степени на показатели жесткости сосудов влияет уровень САД и ПД. Выявлена прямая корреляционная зависимость между повышением САД и ПД с увеличением ригидности сосудов. В меньшей степени на показатели эластичности артериальной стенки оказывает влияние уровень диастолического АД [8, 14, 30, 33].

ЧСС, по данным большинства исследований, не оказывает существенного влияния на СРПВ, но, в частности у женщин, СРПВ может дополнительно зависеть от частоты пульса; при этом необходимо учитывать рост и окружность талии [14].

Кроме этого, получены доказательства повышения артериальной жесткости при старении, низкой массе тела при рождении, наступлении менопаузы, недостаточной физической активности, указании в анамнезе на наличие у родителей артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), инфаркта миокарда [14, 16, 48, 58].

Отмечено повышение артериальной жесткости при таких факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром, СД 1-го и 2-го типа, гипергомоцистеинемия и высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) [18, 25, 29, 67]. Увеличение СРПВ прямо коррелирует с уровнем СРБ у здоровых лиц [60, 69] и в популяции [45]. Многие исследования продемонстрировали, что СРБ не только предиктор сердечно-сосудистых событий, но и ключевое звено атеросклероза, маркер субклинического воспаления [35].

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе широко обсуждается вопрос об изменении параметров жесткости сосудов при целом ряде сердечно-сосудистых (ишемическая болезнь сердца — ИБС, хроническая сердечная недостаточность, фатальный инсульт) [19, 34] и не сердечно-сосудистых (хроническая болезнь почек и терминальная хроническая почечная недостаточность, ревматоидный артрит, системные васкулиты и системная красная волчанка) заболеваний [17, 18, 20, 31, 54].

Изучение артериальной жесткости особенно актуально при заболеваниях, характеризующихся высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В Российской Федерации продолжается рост сердечно-сосудистой заболеваемости и в структуре общей смертности и инвалидизации населения на долю болезней сердечно-сосудистой системы приходится более 50% (Р. Г. Оганов, 2002, Е. И. Чазов и соавт., 2005).

Основными причинами, формирующими высокий уровень смертности от болезней системы кровообращения, являются ИБС и цереброваскулярные заболевания. Ведущим фактором риска этих состояний считают АГ (Е. Vanderbush, 2003, И. Е. Чазова и соавт., 2004, Р. Г. Оганов, 2005).

В исследованиях, целью которых было определение прогностической ценности жесткости артерий у больных с АГ, отмечена высокая корреляционная связь СРПВ как с сердечно-сосудистой, так и с общей смертностью [33]. СРПВ наиболее значительно коррелировала с относительным риском общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с возрастом, уровнем АД, наличием ИБС в анамнезе. Также была выявлена высокая корреляция между СРПВ и развитием коронарных событий у больных с АГ [33, 34].

Р. Lantelme и соавт. [32] отметили тот факт, что прогностическое значение СРПВ наиболее важно при начальной стадии АГ.

Полученные доказательства прогностической ценности жесткости артерий не только позволяют формировать индивидуальный прогноз, но и дают новые цели для терапевтического воздействия.

### **Ожирение и жесткость сосудов**

Висцеральное ожирение, как и АГ, является социальной значимой патологией. Его распространенность приобретает характер эпидемии XXI века: в популяции у 65% имеется избыточная масса тела и у 30% — ожирение [40]. С ожирением ассоциированы многие патологические состояния — инсулинорезистентность (ИР), СД 2-го типа, АГ, однако точные механизмы этой взаимосвязи не определены. Ожирение входит в понятие «метаболический синдром» (МС), который определяется как симптомокомплекс, включающий, кроме ожирения, эссенциальную АГ, ИР, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию. Результаты исследований свидетельствуют о том, что ожирение ассоциировано с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [72, 74].

Появились доказательства того, что адипокины (цитокины, вырабатываемые жировой тканью) способствуют развитию вялотекущего воспалительного процесса у лиц с ожирением, приводя к комплексу метаболических нарушений, кардиоваскулярным осложнениям и аутоиммунным воспалительным заболеваниям. Системное воспаление и продукция адипокинов рассматриваются как наиболее важные механизмы, с помощью которых жировая ткань оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку [73]. Содержание одного из адипоцитокинов — лептина — повышено при ожирении и ассоциировано с сердечно-сосудистыми осложнениями независимо от индекса массы тела и традиционных кардиоваскулярных факторов риска [73, 75].

Н. Tomiyama, А. Yamashina, Т. Н. Arai (2003) указывают на слабую и умеренную корреляцию СРПВ с массой тела и индексом массы тела. Это подтверждает известный факт, что под влиянием избыточной массы тела и гиперхолестеринемии атеросклеротические процессы в сосудах протекают более выражено, что способствует их ремоделированию [68].

Механизмы, посредством которых МС увеличивает сердечно-сосудистые риски, до конца не изучены. Одной из вероятных причин может быть патологическое сосудистое ремоделирование, так как при МС на артериальную стенку, помимо высокого АД, оказывают влияние другие метаболические нарушения (И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, 2004).

### **Подагра и жесткость артерий**

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [7].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте заболеваемости подагрой в несколько раз за последние десятилетия [13, 75]. Установлено, что большая часть (около 2/3) больных подагрой погибают от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом и хронической почечной недостаточностью [27, 51]. Аспект кардиоваскулярной патологии при подагре непосредственно связан с изучением роли воспаления в развитии и прогрессирова-

нии атеросклеротического поражения сосудов [57]. Согласно современным представлениям, атеросклероз относится к хроническим воспалительным заболеваниям [79].

Многие из «провоспалительных» медиаторов, принимающих участие в развитии подагрического артрита (интерлейкины 1, 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , хемокины, метаболиты арахидоновой кислоты, протеиназы), имеют важное значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов [75, 80].

Еще одним фактором, вызвавшим интерес исследователей, явилось осознание медицинской общественностью того, что подагра является метаболическим заболеванием. В сообщении ВОЗ (2000) подагра была причислена к группе болезней, связанных с ожирением, таких как АГ, ИБС, цереброваскулярные заболевания, СД 2-го типа. Частота АГ у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а в сочетании с МС — возрастает до 72% [71, 75, 76].

Хорошо известна ассоциация подагры с дислипидемией [77]. Дислипидемию при подагре связывают с ИР и гиперинсулинемией [78]. Частота гиперинсулинемии и ИР при подагре достигает 95 и 76% соответственно. Обнаружено уменьшение экскреции уратов при эуликемической гиперинсулинемии за счет усиления реабсорбции не только натрия, хлоридов и гидрокарбонатов, но и органических анионов, к которым относятся и ураты. Этот механизм, по-видимому, и является главным патогенетическим моментом в формировании как хронической неконтролируемой подагры, так и АГ [2, 23, 27, 43].

Патогенетические механизмы, с помощью которых мочевая кислота (МК) может участвовать в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, до конца не ясны. Известно, что гиперурикемия оказывает неблагоприятное влияние на эндотелиальную функцию, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов и может приводить к повышению уровня воспалительных медиаторов, индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro*, активируя факторы транскрипции и сигнальные молекулы, вызывая гиперэкспрессию циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста и моноцитарного хемоаттрактантного белка [68, 71]. В работе C. S. Sweet, D. C. Brandstreet, R. S. Berman (1994) показано, что больные с АГ в сочетании с гиперурикемией имеют в 3—5 раз больший риск развития ИБС и цереброваскулярных болезней по сравнению с пациентами с нормальным содержанием мочевой кислоты в крови [56]. Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, 1996) продемонстрировало уменьшение кардиоваскулярного риска у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка при медикаментозном снижении содержания мочевой кислоты в сыворотке крови [81].

Таким образом, появление новых данных о тесной взаимосвязи МС, ИР, атерогенного характера воспаления с подагрой объясняют необходимость изучения функционального состояния системных артерий при этом заболевании.

### **Возможности медикаментозной коррекции жесткости артерий**

Являясь фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная жесткость нуждается в

#### **Сведения об авторах:**

Оттева Эльвира Николаевна — канд. мед. наук, доц. каф. внутр. болезней; e-mail:rec@ipksz.khv.ru

Гарбузова Ольга Григорьевна — канд. мед. наук, директор мед. центра; доц. каф. терапии и проф. мед. фак-та усовершенствования врачей

Бандурко Елена Вячеславовна — терапевт первой категории

Исакова Валерия Николаевна — доц. каф. терапии и проф. медицины фак-та усовершенствования врачей

Клинкова Елена Викторовна — терапевт высшей категории

медикаментозной коррекции [8]. Принципиальная возможность успешного воздействия на состояние магистральных артерий подтверждена многочисленными исследованиями. Имеются данные об ангиопротективном влиянии сартанов и антагонистов кальция [21, 61],  $\beta$ -блокаторов [42], нитратов [55], статинов [52]. Наибольшее количество накопленных данных касаются позитивного действия ингибиторов АПФ на артериальную жесткость [1].

Способность антигипертензивного препарата снижать АД за счет повышения эластичности сосудистой стенки, а не только за счет снижения СРПВ, по современным представлениям, можно считать важным его достоинством [4]. В 2004 г. были опубликованы результаты сравнительного изучения влияния антигипертензивных препаратов четырех основных классов на свойства сосудистой стенки [41]. Продемонстрировано, что в плечевой артерии блокаторы кальцевых каналов (БКК) и диуретики снижают САД в большей степени, чем ингибиторы АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторы. В то же время на фоне применения плацебо усиление систолического центрального АД в аорте за счет отраженной пульсовой волны составляло 23 мм рт. ст., а индекс аугментации в аорте — 33,3%. При применении ингибиторов АПФ эти показатели составляли соответственно 18 мм рт. ст. и 30%,  $\beta$ -адреноблокаторов — 26 мм рт. ст. и 38,5%, БКК — 16 мм рт. ст. и 28%, при назначении диуретиков — 17 мм рт. ст. и 28,8%.

Таким образом, усиление систолического центрального давления в аорте за счет отраженной пульсовой волны на фоне применения  $\beta$ -адреноблокаторов было больше, чем при назначении препаратов трех других классов ( $p < 0,005$ ). В наибольшей степени АД в аорте снижалось на фоне применения БКК и диуретиков [4, 41]. Таким образом, на сегодняшний день существуют медикаментозные возможности, направленные на снижение эластических свойств сосудов. Крупные эластичные сосуды должны рассматриваться как одна из главных мишеней антигипертензивной терапии [4]. Способность современных средств снижения АД и их комбинаций улучшать показатели артериальной жесткости должны рассматриваться как одна из их важнейших характеристик [4].

Таким образом, в последнее время накоплен большой материал, позволяющий рассматривать жесткость артерий в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Тем не менее нет единого мнения о влиянии различных факторов риска на артериальную жесткость. Данные о взаимосвязи МС и подагры с эластическими свойствами сосудов носят ограниченный характер; остается невыясненным, насколько возможна коррекция повышенной артериальной жесткости и как снижение артериальной жесткости отразится на улучшении прогноза у больных, особенно с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Не до конца решены вопросы о влиянии различных лекарственных средств на артериальную жесткость. В то же время все состояния, которые сопровождаются повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, являются показанием к проведению исследования жесткости сосудов.

1. **Асмар Р.** Обратимость структурных изменений на фоне приема ингибиторов АПФ — исследование COMPLIOR. в КН.: Клиническое исследование лекарственных средств в России. Хабаровск; 2002. 1.
2. **Барскова В. Г., Насонова В. А.** Подагра и синдром инсулинорезистентности. Рус. мед. журн. 2003; 11 (23): 1299—1301.
3. **Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Невзорова В. А.** Артериальная ригидность и болезни органов дыхания. Владивосток: Дальнаука; 2008. 14—21.
4. **Бойцов С. А.** Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. М.; 2007.
5. **Афанасьев Ю. И., Кузнецов С. Л., Юрин Н. А.** и др. (ред.). Гистология, цитология и эмбриология: Учебник. 6-е изд. М.: Медицина; 2004.
6. **Кочкина М. С., Затеищikov Д. А., Сидоренко Б. А.** Измерение жесткости сосудов и ее клиническое значение. Кардиология 2005; 1: 63—71.
7. **Насонова В. А., Барскова В. Г.** Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч.-практ. ревматол. 2004; 1: 5—7.
8. **Недогода С. В.** Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. Consilium Medicum: Бол. сердца и сосудов 2006; 4: 25—29.
9. **Орлова Я. А., Агеев А. Ф.** Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого русла: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006; 2: 65—69.
10. **Олейников В. Э., Матросова И. Б., Борисочева Н. В.** Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Кардиология 2009; 1: 59—64.
11. **Baulmann J., Schillings U., Rickert S.** et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. J. Hypertens. 2008; 26 (3): 523—528.
12. Arteriograph TensioClinic and its program TensioClinic. User's manual. Early diagnosis of arteriosclerosis. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.tensio-med.com/eng/tclin>.
13. **Arromdee E., Michet C. J., Crowson C. S.** et al. Epidemiology of gout: Is the incidence rising? J. Rheumatol. 2002; 29: 2403—2406.
14. **Asmar T.** Arterial stiffness pulse wave velocity — clinical applications. Paris: Elsevier; 1999. 167—176.
15. **Asmar R., Rudnichi A., Blacher J.** et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. Am. J. Hypertens. 2001; 14: 91—97.
16. **Benetos A., Topouchian J., Ricard S.** et al. Influence of angiotensin II Type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. Hypertension 1995; 26 (1): 44—47.
17. **Blacher J., Guerin A. P., Pannier B.** et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99 (18): 2434—2439.
18. **Booth A. D., Wallace S., McEniery C. M.** et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. Arthr. and Rheum. 2004; 50 (2): 581—588.
19. **Boutouyrie P., Tropeano A. I., Asmar R.** et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. Hypertension 2002; 39 (1): 10—15.
20. **Briet M., Bozec E., Laurent S.** et al. Arterial stiffness and enlargement in mild to moderate chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 69 (2): 350—357.
21. **Chen C.-H., Nakayama M., Talbot M.** et al. Verapamil acutely reduces ventricular—vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in individuals. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35 (6): 1697—1698.
22. **Chirinos J. A., Zambrano J. P., Chakko S.** et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. Hypertension 2005; 45: 980—985.
23. **Dessein P. H., Stanwix A. E., Shipton E. A.** et al. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III. In: African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Cape Town, South Africa, Sept. 1999. Cape Town: Ukenza; 1999.
24. **McEniery C. M., Wallace S., Mackenzie I. S.** et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. Hypertension 2006; 48: 602—608.
25. **Ferreira I., Henry R. M., Twisk J. W.** et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Arch. Intern. Med. 2005; 165 (8): 875—882.
26. **Furchgott R. F., Zawadzki J. V.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373—376.
27. **Gutman A. B.** Views on the pathogenesis and management of primary gout — 1971. J. Bone Jt Surg. 1972; 54A: 357—372.
28. **Hansen T., Staessen J., Pedersen T.** et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in general population. Circulation 2006; 113: 664—670.
29. **Henri R. M., Kostence P. J., Spijkerman A. M.** et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoom Study. Circulation 2003; 107 (16): 2089—2095.
30. **Jacob M. P.** Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and pathological conditions. Biomed. Pharmacother. 2003; 57: 195—202.
31. **Klocke R., Cockcroft J., Taylor G. J.** et al. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2003; 62 (5): 414—418.
32. **Lantelme P., Milon H., Charib C.** et al. Cardiovascular and autonomic nervous system responses. Hypertension 1998; 31: 1021—1029.
33. **Laurent S., Boutouyrie P., Lacombe P.** Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 2005; 45: 1050—1054.
34. **Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R.** Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality stroke in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37 (5): 1236—1241.
35. **Libbi P., Ridker P. M.** Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am. J. Med. 2004; 116: 9—16.
36. **London G. M.** Arterial remodeling and blood pressure in uremic patients. 2000.
37. **Luc M. A.** et al. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment in hypertension. Hypertension 2001; 38: 914—925.
38. **Millasseau S. C., Kelly R. P., Ritter J. M.** et al. Clin. Sci. 2002; 103: 371—377.
39. **McEniery C. M., Wallace S. M., Mackenzie I. S.** et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. Hypertension 2006; 48: 602—608.
40. **Mocdad A. H., Serdula M. K., Dietz W. H.** et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991—1998. J. A. M. A. 1999; 282: 1519—1522.
41. **Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A.** Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am. J. Hypertens. 2004; 17: 118—123.
42. **McEniery C. M., Schmitt M., Qasem A.** et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. Hypertension 2004; 44 (3): 305—310.
43. **Moriwaki Y., Yamamoto T., Takahashi S.** et al. Apolipoprotein E phenotypes in patients with gout: relation with hypertriglyceridaemia. Ann. Rheum. Dis. 1995; 54: 351—354.
44. **Mocdad A. H., Serdula M. K., Dietz W. H.** et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991—1998. J. A. M. A. 1999; 282: 1519—1522.
45. **Nagano N., Nakamura M., Sato K.** et al. Association between serum C-reactive protein and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in general population. Atherosclerosis 2005; 180: 189—195.

46. **Nichols W. W.** Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 3—10.
47. **Nurnberer J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A. M.** et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *Hypertension* 2002; 20: 407—414.
48. **O'Rourke M. F., Staessen J. A., Vlachopoulos C.** et al. Clinical applications of arterial stiffness. Definitions and reference values. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 426—444.
49. **O'Rourke M. F.** Mechanismal principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2—9.
50. **Kitayama J., Fuhlbrigge R. S., Puri K. D., Springer T. A.** P-selectin, L-selectin, and  $\alpha 4$  integrin have distinct roles in eosinophil tethering and arrest on vascular endothelial cells under physiological flow conditions. *J. Immunol.* 1997; 159: 3929—3939.
51. **Radic M. T., Valcenburg H. A., Davidson R. T.** et al. Observation on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. *Am. J. Med.* 1964; 37: 862—871. *Hypertension* 2001; 38: 1106.
52. **Raison J., Rudnichi A., Safar M. E.** Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16 (10): 705—710.
53. **Nigam A., Mitchell G. F., Lambert J., Tardif J. C.** Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 395—399.
54. **Selzer F., Sutton-Turrell K., Fitzgerald S.** et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37 (4): 1075—1082.
55. **Stokes G. S., Bune A. J., Huon N.** et al. Long-term effectiveness of extended-release nitrate for the treatment of systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45 (3): 380—384.
56. **Sweet C. S., Brandstreet D. C., Berman R. S.** et al. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7 (12): 1035—1040.
57. **Tanaka H., De Souza C. A., Seals D. R.** Absence of age-related in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18 (1): 127—132.
58. **Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L.** et al. The European Network for Noninvasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (21): 2588—2605.
59. **Tomiyama H., Yamashina A., Arai T.** Influence of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement of a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166: 303—309.
60. **Tomiyama H., Arai T., Koji I.** et al. The relationship between high-sensitive C-reactive protein and pulse wave velocity in healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 2004; 174: 373—377.
61. **Uchida H., Nakamura Y., Kaihara M.** et al. Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens. Res.* 2004; 27 (8): 545—550.
62. **Mitchell G. F., Guo C. Y., Kathiresan S.** et al. Vascular stiffness and genetic variation at the endothelial nitric oxide synthase locus: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2007; 49: 1285—1290.
63. **Vlachopoulos C., Hirata K., O'Rourke M. F.** 4-th Workshop on Structure and Function of Large Arteries: Part III. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients. The role of arterial wave reflections. *Hypertension* 2001; 38: 1456—1459.
64. **Peng X., Haldar S., Deshpande S.** et al. Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. *Hypertension* 2003; 41: 378—381.
65. **Watanabe H., Obtsuka S., Kakibana M.** et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1497—1506.
66. **Wilkinson I. B., Franklin S. S., Cockcroft J. R.** Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004; 44: 112—119.
67. **Wilkinson I. B., Prasad K., Hall I. R.** et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (6): 1005—1011.
68. **Wyngaarden J. B., Kelley W. N.** Gout and hyperuricemia. New York; 1976.
69. **Yasmin, McEnery C. M., Wallace S.** et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 969—974.
70. **Zieman S. J.** Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 932—943.
71. **Zhang W., Doherty M., Bardin T.** et al. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinic Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 65 (10): 1312—1324.
72. **Hu F. B., Willett W. C., Li T.** et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2694—2703.
73. **Berg A. H., Scherer P. E.** Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2005; 96: 939—949.
74. **Van Dam R. M., Willett W. C., Manson J. E., Hu F. B.** The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 91—97.
75. **Ильина А. Е., Барскова В. Г., Насонов Е. Л.** Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. *Науч.-практ. ревматол.* 2009; 1: 55—58.
76. **Vazquez-Mellado J., Garcia C. G., Vazquez S. G.** et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J. Clin. Rheumatol.* 2004; 10 (3): 105—109.
77. **Khaodhiar L., McCowen K. C., Blackburn G. L.** Obesity and comorbid conditions. *Clin. Cornerstone* 1999; 2 (3): 17—31.
78. **Emmerson B.** Hyperlipidemia in hyperuricemia and gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 509—510.
79. **Ross R.** Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115—126.
80. **Насонов Е. Л., Насонова В. А., Барскова В. Г.** Механизмы развития подагрического воспаления. *Тер. арх.* 2006; 78 (6): 77—84.

Поступила 11.02.10