

УДК 616.12-008.331.1

И. Б. Матросова, И. В. Елисеева, Н. А. Борисова,
Л. И. Гусаковская, В. Э. Олейников

МЕХАНИЗМЫ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Рассматриваются факторы, определяющие структурно-функциональные свойства артерий, а также особенности их ремоделирования при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме. Обосновано применение антагонистов кальция группы нифедипина и ингибиторов АПФ для медикаментозной коррекции сосудистой ригидности у больных артериальной гипертонией в сочетании с метаболическим синдромом.

В настоящее время накоплено достаточно доказательных данных, подтверждающих, что сосуды – один из главных органов-мишеней, который поражается при артериальной гипертонии (АГ) [1, 2]. Ремоделирование артерий является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и независимым предиктором будущих сосудистых катастроф [3].

Метаболический синдром (МС), по определению NCEP [4], представляет собой сочетание нескольких факторов риска: абдоминального ожирения, АГ, дислипидемии (гипертриглицеридемии и снижения ХС ЛПВП), сахарного диабета (СД) или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Распространенность этой патологии в последние годы приобретает характер пандемии. Данные клинических исследований подтверждают, что объединение в кластеры маркеров инсулинорезистентности (ИР), да и сам по себе МС является предикторами развития СД 2 типа, коронарной заболеваемости и смертности [5]. Инсулинорезистентность при МС приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений в 2–3 раза по сравнению с больными АГ без МС [6]. Неблагоприятное прогностическое значение МС при гипертонии можно частично объяснить его влиянием на структуру и функцию артерий.

Основные характеристики и показатели структурно-функциональных свойств артерий

При описании свойств сосудистой стенки чаще всего используется следующая терминология.

Податливость (C) – абсолютное изменение объема сосуда (ΔV) в ответ на изменение в нем давления (ΔP):

$$C = \Delta V / \Delta P .$$

Растяжимость (D) – определяется как отношение податливости к начальному объему и вычисляется по формуле

$$D = \Delta V / \Delta PV ,$$

где $\Delta V / \Delta P$ – податливость; V – начальный объем.

Растяжимость артерии преимущественно зависит от внутреннего и среднего слоев артерии. Они обладают наибольшей эластичностью и способны менять диаметр артерии в зависимости от внутрисосудистого давления. При высоком давлении tunica interna и tunica media адекватно расширяются и

тянут внешнюю оболочку за собой. Когда повышение внутрисосудистого давления достигает критической точки, внешняя оболочка срабатывает как ограничитель, и растяжимость артерии уменьшается. В этот момент именно адвентиция определяет свойства артерии и не дает ей спадаться [7].

Жесткость – величина, обратная значению растяжимости. В противоположность *C* или *D*, которые дают представление об эластичности артерии как полой структуры, модуль приращения эластичности, характеризующий жесткость, дает информацию о внутренних эластических свойствах материала, независимо от геометрии сосуда.

Эластичность – ранее использованная мера растяжимости. Модуль эластичности Young

$$E = \Delta PD/h\Delta D.$$

характеризует напряжение сосудистой стенки толщиной 1 см при увеличении диаметра сосуда в два раза [7].

Сосудистые характеристики, включая податливость, можно оценить косвенным методом – определением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, *PWV*). Измерение СРПВ является общепринятым, поскольку это наиболее простой, неинвазивный и воспроизводимый метод для определения артериальной жесткости [8].

СРПВ характеризует быстроту распространения пульсовой волны в определенном сегменте артериальной системы:

$$\text{СРПВ} = S/\Delta t,$$

где *S* – длина пути прохождения пульсовой волны, м; Δt – время прохождения пульсовой волны, с; СРПВ может определяться по уравнению Moens–Korteweg [7]

$$PWV = Eh/2rp,$$

где *PWV* – скорость распространения пульсовой волны; *E* – модуль Young; *h* – толщина стенки; *r* – радиус; *p* – плотность жидкости.

СРПВ увеличивается с возрастанием жесткости и уменьшением податливости артерий [7].

В большом количестве исследований установлена роль этого показателя как независимого предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных хронической почечной недостаточностью [9, 10], с сахарным диабетом 2 типа и НТГ [3], АГ [1, 2], у пожилых людей [11]. В последние годы появились сведения о взаимосвязи повышенной СРПВ с увеличением смертности в популяции [12]. Общепринятым считается определение каротидно-фemorальной СРПВ. Однако у лиц с МС, СД, ожирением могут возникать трудности при записи бедренной волны давления, поскольку при наличии аортального, подвздошного или проксимального бедренного стенозов, сопровождающих эти заболевания, волна давления может быть уменьшена или отсрочена. Предложенное разработчиками прибора VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) измерение СРПВ плече-лодыжечным методом позволяет решить эту проблему [13].

Показатель, количественно характеризующий обратную пульсовую волну и артериальную жесткость, – индекс прироста (индекс аугментации – *R-AI*):

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

Значение индекса прироста как маркера сердечно-сосудистой и общей смертности у здоровых лиц и субъектов с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждает исследование J. Nurnberer et al. [14]. Доказана ассоциация с *R-AI* и увеличением смертности у пациентов с установленным поражением коронарных артерий [15].

Факторы, влияющие на показатели сосудистой ригидности при АГ и МС

У лиц с АГ возраст и АД – важные детерминанты, определяющие сосудистую жесткость. При повышенном АД происходит ускорение возрастных инволюционных изменений в самой сосудистой стенке и формирование атеросклеротических бляшек. Зависимость скорости распространения пульсовой волны от возраста при эссенциальной гипертонии отмечена многими исследованиями [1, 2]. Есть сообщения о том, что *PWV* у больных с АГ увеличивается с возрастом быстрее, чем у нормотензивных лиц [16]. В дополнении к возрасту, по литературным сведениям, при АГ сохраняется влияние уровня АД на *PWV*: САД на каротидно-фemorальную [1, 2] и лодыжечно-плечевую СРПВ [17], среднего АД на каротидно-фemorальную СРПВ [18], ДАД на разные виды определяемой СРПВ [18]. Такая зависимость обусловлена циркумферентным напряжением сосудистой стенки, вызванным высоким АД.

Взаимосвязь *PWV* и САД у гипертензивных лиц можно выразить формулой [18]

$$\text{СРПВ, м/с} = 0,06 \text{ САД (мм рт.ст.)} + 0,09 \text{ возраст (годы)} - 2,7.$$

Роль длительности АГ в формировании патологических изменений в сосудистой стенке подтверждает выявляемая статистически значимая зависимость между стажем АГ и показателями жесткости артерий преимущественно эластического и мышечного типа [17].

У больных АГ доказано влияние на СРПВ пола, ИМТ, курения [1, 2, 17]. Что касается ОХ, триглицеридов, ХС ЛПВП, глюкозы, то существуют сведения как подтверждающие взаимосвязь с ними [1, 2, 17], так и не обнаружившие ее [18].

При МС обнаружены корреляции каротидно-фemorальной и плече-лодыжечной СРПВ с возрастом и САД [19], полом [19, 20], концентрацией глюкозы [19], объемом талии (ОТ) [19, 20]. *PWV* аорты отдельно ассоциируется с длительностью АГ, курением, индексом массы тела (ИМТ), ЧСС [20], инсулинорезистентностью [21], а плече-лодыжечная *PWV* – с уровнем ХС ЛПВП [22].

Инсулинорезистентность по праву считается главной составляющей и основой патогенеза МС. D. M. Sengstok и соавторы при изучении артериальной жесткости у взрослых пациентов с АГ наблюдали зависимость каротидно-фemorальной *PWV* от степени инсулинорезистентности [23].

Во многих исследованиях МС не было установлено ассоциации показателя ИМТ с сосудистой жесткостью. Большинство авторов сообщает о взаимосвязи СРПВ исключительно с ОТ, но не с ИМТ [24]. Эти данные подтверждают представление о том, что именно абдоминальное ожирение за счет выделения адипоцитами брюшной полости биологически активных веществ, а не общая тучность определяет риск увеличения артериальной ригидности при МС.

МС связан с хроническим субклиническим воспалением, которое играет немаловажную роль в иницировании и прогрессировании атеросклероза. Поэтому не вызывает удивления выявленная корреляция увеличения плечелодыжечной СРПВ артерий с уровнем С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с МС [22]. Результаты экспериментальных исследований установлено, что синтезируемые абдоминальной жировой тканью адипокины (лептин, адипонектин) и цитокины (фактор некроза опухолей и интерлейкин-6) обладают способностью иницировать воспаление, а ХС ЛПВП имеет прямой противовоспалительный эффект [25]. Повышенный уровень СРБ, по гипотезе Reilly, отражает высокую распространенность субклинического воспаления у больных с МС и общую воспалительную основу всех его компонентов [26].

Механизмы сосудистых изменений при АГ и МС

В отчете ВОЗ за 2002 г. указано, что АГ является одним из основных трех факторов риска, помимо гиперхолестеринемии и курения, ответственных за более чем 75 % всей сердечно-сосудистой смертности [27]. Эти факторы опосредуют свое влияние путем повреждения структуры и функции артериальных кровеносных сосудов. Именно поэтому в последние годы в изучении АГ возросла роль оценки состояния артерий. Большим количеством исследований установлено, что эссенциальная АГ приводит к повышению ригидности артерий и увеличению СРПВ [1, 2].

Существуют доказательства того, что на ранних стадиях гипертонии у животных и человека взаимодействие между генетической предрасположенностью и факторами риска окружающей среды приводит в основном к небольшому увеличению центральной нейрогуморальной активности [28]. Данные ряда исследований свидетельствуют о влиянии тонуса симпатической нервной системы на АГ [29]. Развившиеся структурные изменения (сосудистая гипертрофия) на тот момент достаточно обратимы, а ОПС увеличено незначительно. Нормальный процесс старения (артериосклероз) затрагивает сердечно-сосудистую систему в большей степени при гипертонии, чем при нормальном АД. С возрастом у больных АГ происходит более выраженное уменьшение сосудистой податливости, а также увеличение ОПСС [30].

Биологический процесс ремоделирования можно представить как цепь последовательных событий. Изменение гемодинамических условий подает сигнал клеточным «датчикам», те, в свою очередь, передают его в пределах клетки к смежным «клеткам-преобразователям». Под влиянием сигнала происходит синтез, выброс или активация веществ-медиаторов, которые влияют на рост, смерть, миграцию клетки или на состав внеклеточного матрикса. Все это в совокупности приводит к структурным изменениям в стенке сосуда [31]. В качестве сигналов могут выступать механические силы (поток, давление) и воспалительные медиаторы. Клетки эндотелия играют при этом наиболее важную роль. Эндотелий выполняет сенсорную функцию, оценивающую гемодинамические и гуморальные сигналы, и осуществляет биологические ответы, затрагивающие в конечном итоге структуру сосуда. Под влиянием высокого гидравлического давления (так называемый стресс сдвига) происходит механическое повреждение клеток эндотелия [31]. Стресс сдвига изменяет как сосудистый тонус, так и его структуру. Увеличивается генерация вазоконстрикторов и митогенных факторов, таких как эндотелий-

зависимый контрактильный фактор и PDGF, а также матричных модуляторов, например коллагена [31]. Это предполагаемые потенциальные механизмы, благодаря которым повышенное АД может вызвать сосудистую гипертрофию или миопролиферативные повреждения [31].

Процесс ремоделирования артерий у животных и людей характеризуется утолщением tunica media, уменьшением диаметра просвета артерии и увеличением внеклеточного матрикса. Эти изменения связаны с эндотелиальной дисфункцией, что подтверждается уменьшением эндотелий-зависимой релаксации. Структурные изменения в сосудах при гипертензии связаны с увеличенной экспрессией факторов роста (TGF- β 1), повышением местных вазоактивных веществ, таких как ангиотензин II, матричных белков (коллагена и эластина) и матричных протеиназ (коллагеназы и эластазы) [32]. Эти изменения в сосудистой структуре и функции предрасполагают пациентов с гипертензией к осложнениям – более раннему развитию атеросклероза, ишемии миокарда, инсульту и хронической почечной недостаточности. При АГ изменения в сосудах эластического и мышечного типа имеют разный характер. Происходит увеличение диаметра крупных эластических артерий (аорты и сонной артерии). Увеличение просвета этих сосудов, вероятно, пассивно; повышенное давление растягивает артериальную стенку, в то время как утолщенная интима-медиа нормализует ее напряжение [33]. В мышечных артериях крупного калибра (бедренная, плечевая, лучевая) артериальный диаметр не увеличен, хотя происходит утолщение стенки и увеличение отношения «стенка артерии/просвет». Диаметр сосудистого отверстия уменьшен в мелких мышечных резистивных сосудах в связи с их внутренним эутропическим ремоделированием [33]. Происходит уменьшение максимальной вазодилатации, что приводит к сокращению вазодилататорного резерва и увеличению вазомоторных ответов. Предполагается, что именно за счет этих процессов в артериях постоянно поддерживается постоянное сопротивление без чрезмерного сужения их просвета [33].

В работах последних лет отмечается, что МС и ИР тесно ассоциируются с увеличением каротидно-фemorальной [20] и плече-лодыжечной СРПВ [19]. Причем существуют данные о том, что риск повышения аортальной PWV возрастает с увеличением числа компонентов МС [20].

Таким образом, при МС на артериальную стенку, помимо возраста и высокого АД – независимых детерминант сосудистой жесткости, действуют и другие факторы риска (гипергликемия, дислипидемия). Следовательно, можно предположить, что патологическое ремоделирование артерий при МС будет выражено в большей степени, чем при эссенциальной АГ в сочетании с более ранним и выраженным развитием атеросклероза и нарушением как демпфирующей, так и проводящей функций сосудов.

Выявлено несколько механизмов развития АГ при МС. Один из них – активация СНС путем прямого воздействия на ЦНС инсулина. Инсулин блокирует активность парасимпатической НС, проникая через гематоэнцефалический барьер в гипоталамус, активируя тем самым симпатическую НС. Возможно не прямое воздействие на СНС стимуляцией барорецепторов в ответ на индуцированную инсулином вазодилатацию и гипотензию. Следствием стимуляции СНС при гиперинсулинемии является увеличение сердечного выброса и повышение ОПС. Гиперинсулинемия приводит к повышению ре-

абсорбции Na и воды, к блокаде активности Na-K и Ca-Mg АТФазы клеточных мембран, что также через задержку жидкости и повышение чувствительности рецепторов сосудов к действию сосудосуживающих факторов способствует увеличению ОПС [34]. Дисфункция эндотелия – еще один фактор развития АГ при МС. В норме сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина обеспечиваются активацией секреции оксида азота. В условиях ИР этот механизм не работает, а происходит повышение митоген-активированной протеинкиназы. Митогенные свойства инсулина проявляются в его способности стимулировать клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в артериальной стенке, что приводит к ее утолщению. Наконец, нельзя забывать об эффектах стимулированной инсулином РААС, которая вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина и сама активируется вследствие ИР. Все эти эффекты в совокупности ведут к стойкому повышению АД, вызывают изменение артериальной структуры и развитие сосудистого ремоделирования [34].

Высокие показатели жесткости артерий у больных с МС можно объяснить еще несколькими потенциальными механизмами. Во-первых, морфологи считают, что одним из ключевых моментов в формировании атеросклеротической бляшки при МС является трансформация гладкомышечных клеток и макрофагов. Ведущая роль в этом принадлежит нарушениям метаболизма липидов. Повышенный уровень триглицеридов в плазме крови, который имеет место у пациентов с МС, может давать прямой атерогенный эффект: оказывая токсическое действие на эндотелий сосудов, приводит к повышенной агрегации тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови и прогрессированию атеросклероза [35]. Во-вторых, гипергликемия, ключевой компонент МС, может увеличивать артериальную ригидность посредством неферментативного гликозилирования матричных белков, в результате чего изменяется структура сосудистой стенки: она утолщается, в ней уменьшается содержание эластических волокон. В дополнении ко всему вышесказанному, нельзя не отметить, что адипоциты, в большом количестве присутствующие при абдоминальном ожирении, продуцируют биологически активные пептиды (ангиотензин, интерлейкин-1, ингибитор активатора профибринолизина-1, лептин и адипонектин), которые, в свою очередь, неблагоприятно воздействуют на структуру и функцию артерий [35].

Медикаментозная коррекция сосудистого ремоделирования при АГ и МС

Снижение АД – одна из главных задач в лечении МС. Рекомендациями ВНОК установлено, что целевой уровень АД < 140 и 90 мм рт.ст., а для больных СД он составляет 130 и 80 мм рт.ст. [27].

К идеальному антигипертензивному препарату в данной клинической ситуации предъявляются следующие требования:

- 1) он должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки;
- 2) в его действии не должно быть отрицательных метаболических эффектов;
- 3) пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД);

4) воздействие на патогенетические звенья АГ при ИР и обладание рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз.

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в обсуждаемой клинической группе. Это связано с патогенетической обоснованностью их применения, поскольку ИР сопровождается активацией РААС. Препараты данной группы имеют ряд преимуществ. Высокая эффективность и безопасность, а также отсутствие влияния на липидный и пуриновый обмены подтверждены многочисленными РКИ: UKPDS, HOPE, ABCD, FASET, CAPP [36]. Нефропротективное действие при диабетической и недиабетической формах нефропатии продемонстрировали FASET, MICRO-HOPE, REIN [36, 37], коррекцию эндотелиальной дисфункции – TREND [36]. Имеются работы, указывающие на то, что ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к инсулину [34].

В настоящее время подведен итог многолетней дискуссии об эффективности и безопасности антагонистов кальция группы нифедипина. Многочисленными многоцентровыми исследованиями доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (STOP-2, NORDIL, INSIGHT, VHAS, NICS-EH, HOT, ALLHAT) на фоне терапии этими препаратами [36].

Антагонисты кальция обладают целым рядом преимуществ, обосновывающих их применение у пациентов с МС, таким как снижение инсулинорезистентности за счет базального и стимулированного глюкозой уровня инсулина; отсутствие отрицательного воздействия на углеводный, липидный и пуриновый обмен; коррекция эндотелиальной дисфункции.

В исследованиях ELSA, INSIGHT и PREVENT [36, 38] дигидропиридиновые антагонисты кальция замедляли прогрессирование каротидного атеросклероза, уменьшая толщину интима-медиа сонной артерии. В исследовании REGRESS амлодипин вызывал значимое снижение формирования новых атеросклеротических бляшек в сосудах, подтвержденное ангиографическим методом [39].

К сожалению, в настоящее время большинство исследований, касающихся ангиопротективного влияния ингибиторов АПФ [40] и дигидропиридиновых антагонистов кальция [41] выполнены на небольших группах больных и носят пилотный характер. Наибольшее количество информации накоплено в отношении позитивного воздействия на жесткость артерий ингибиторов АПФ. Самое крупное исследование – Complior [42]. В доступной литературе нет сообщений о влиянии данных групп препаратов на структурно-функциональные свойства артерий при МС. В связи с этим использование указанных показателей как суррогатной точки в оценке вазопротективного влияния ингибиторов АПФ и антагонистов кальция у больных с МС представляется перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

Основные эффекты иАПФ при АГ связаны с блокадой АПФ: устранение вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия ангиотензина II, усиление сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия брадикинина и других эндогенных вазодилаторов, а также опосредованной блокадой активности САС из-за торможения синтеза норадреналина [36]. В ряде исследований была отмечена возможность уменьшения гиперинсулинемии и ИР под влиянием иАПФ [34]. По-

сколько именно эти факторы запускают основные механизмы структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у больных МС то возможно, благодаря именно уменьшению степени их выраженности, можно ожидать повышение податливости артерий при лечении препаратами этой группы.

Амлодипин широко применяется при лечении АГ, благодаря выраженному вазодилатирующему эффекту и минимальному влиянию на проводящую систему сердца и функцию синусового узла. Отличительным свойством амлодипина является метаболическая нейтральность – отсутствие отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Регресс ремоделирования сосудистой стенки при длительном лечении амлодипином может быть обусловлен инактивированием потенциалзависимых кальциевых каналов гладкомышечных клеток артерий, что вызывает выраженную артериальную вазодилатацию, тем самым значительно снижая общее периферическое сопротивление. Помимо этого амлодипин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и уменьшает содержание в ней коллагена. За счет коррекции эндотелиальной дисфункции происходит восстанавливание содержания NO, улучшение тромбоцитарно-сосудистых и фибринолитических звеньев гемостаза [43]. Существуют исследования, подтверждающие, что амлодипин вызывает уменьшение базального и стимулированного глюкозой уровня инсулина [44], снижает ИР, тем самым воздействуя на основные патогенетические механизмы МС.

До настоящего времени остается открытым вопрос: связано ли улучшение эластических свойств артерий только со снижением АД либо оно обусловлено регрессией ремоделирования и позитивными изменениями внутренних свойств сосудистой стенки? Некоторые исследования ингибиторов АПФ и антагонистов Са подтверждают, что увеличение податливости артерий обусловлено не только снижением системного АД, но и улучшением структурных свойств сосудов [45].

Список литературы

1. **Asmar, R.** Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations / R. Asmar, A. Rudnichi, J. Blacher [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – № 14. – P. 91–97.
2. **Blacher, J.** Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blacher, R. Asmar, S. Djane [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – № 33. – P. 1111–1117.
3. **Cruickshank, K.** Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson [et al.] // *Circulation.* – 2002. – № 106. – P. 2085–2090.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* – 2001. – № 285. – P. 2486–2497.
5. **Hunt, K. J.** National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study / K. J. Hunt, R. G. Resendez, K. Williams [et al.] // *Circulation.* – 2004. – № 110. – P. 1251–1257.
6. **Reaven, G. M.** Insulin resistance compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease / G. M. Reaven // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – № 88. – № 6. – P. 2399–2403.

7. **Nicholos, W. W.** Vascular impedance in McDonald's blood/low in arteries: theoretical, experimental and clinical principles / W.W. Nicholos, M. E. O'Rourke. – L., 1998.
8. **Laurent, S.** Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, Luc Van Bortel [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – № 27. – P. 2588–2606.
9. **Blacher, J.** Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease / J. Blacher, M. E. Safar, A. P. Guerin [et al.] // *Kidney Int*. – 2003. – № 63. – P. 1852–1860.
10. **London, G. M.** Arterial remodelling and blood pressure in uremic patients / G. M. London. – 2002. – P. 329.
11. **Meaume, S.** Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age / S. Meaume, A. Benetos, O. F. Henry [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2001. – № 21. – P. 2046–2050.
12. **Hansen T. W.** Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population / T. W. Hansen, J. A. Staessen, C. Torp-Pedersen [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 113. – P. 664–670.
13. Руководство по эксплуатации к прибору VaSera VS – 1000 CAVI plus. Fukuda Denshi.
14. **Nurnberer, J.** Augmentation index is associated with cardiovascular risk / J. Nurnberer, A. Keflioglu-Scheiber, A. M. Opazo Saez [et al.] // *J. Hypertens*. – 2002. – № 20. – P. 2407–2414.
15. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease / J. A. Chirinos, J. P. Zambrano, S. Chakko [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – № 45. – P. 980–985.
16. **Arcaro, G.** Stiffness of the common carotid artery in treated hypertensive patients / G. Arcaro, S. Lauren, G. Jondeau [et al.] // *J. Hypertens*. – 1991. – № 9. – P. 947–954.
17. **Грекова, М. В.** Лодыжечно-плечевой метод определения СРПВ в оценке сосудистого ремоделирования : автореферат канд. мед. наук / М. В. Грекова. – Смоленск, 2006. – С. 23.
18. **Avolio, A. P.** Pulse wave velocity and hypertension // A. P. Avolio // *Arterial and venous systems in essential hypertension* / ed. M. Safar. – Boston, Mass : Martinus-Nijhoff, 1991. – P. 133–152.
19. **Choi, K. M.** Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors of the metabolic syndrome. / K. M. Choi, K. W. Lee, J. A. Seo [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2004. – Oct. 66 (1). – P. 57–61.
20. **Sutton-Tyrrell, K.** Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition / K. Sutton-Tyrrell, A. Newman, R. Havlik [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – № 38. – P. 429.
21. **Nakanishi, N.** Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in a Japanese population: the Minoh study / N. Nakanishi, T. Shiraiishi, M. Wada // *Hypertens Res*. – 2005. – № 28 (2). – P. 125–31.
22. **Tomiyama, H.** Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome / H. Tomiyama, Y. Koji, M. Yambe [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – № 45 (5). – P. 997–1003.
23. **Sengstock, D.M.** Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults / D. M. Sengstock, P. V. Vaitkevicius, M. A. Supiano // *The J. of Clin Endocrinology and metabolism*. – 2004. – Vol. 90 (5). – P. 2823–2827.
24. **Schillaci, G.** Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension / G. Schillaci, M. Pirro, G. Vaudo [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – № 45. – P. 1078–1082.
25. **Matsuzara, Y.** Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzara, S. Kihara, I. Shimomura // *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. – 2004. – № 24. – P. 29–33.

26. **Reilly, M. P.** The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? / M. P. Reilly, D. J. Rander // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 1546–1551.
27. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии, Российские рекомендации (второй пересмотр), разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. – М., 2004.
28. **Mayet, I.** Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension / I. Mayet, A. Hughes // *Heart*. – 2003. – № 89 (9). – P. 1104–1109.
29. **Handa, S. P.** The relationship of plasma norepinephrine levels and aortic distensibility in elderly with isolated systolic hypertension / S. P. Handa, J. Wong, H. K. Wolf // *Am. J Hyperts.* – 1995. – № 8. – P. 422–425.
30. **Folkow, B.** Pathophysiology of hypertension: differences between young and elderly / B. Folkow // *J. Hypertens Suppl.* – 1993. – № 11 (4). – S. 21–24.
31. **Gary, H.** The Emerging Concept of Vascular Remodeling / H. Gibbons, V. Dzau // *The New England Journal of Medicine*. – 1994. – № 20. – P. 1431–1438.
32. **Sarzani, R.** Growth factor expression in aorta of normotensive and hypertensive rats / R. Sarzani, P. Brecher, A. V. Chobanian // *J Clin Invest*. – 1989. – № 83. – P. 1404–1408.
33. **Naruse, K.** Involvement of stretch-activated ion channels in Ca^{2+} mobilization to mechanical stretch in endothelial cells / K. Naruse, M. Sokabe // *Am. J. Physiol.* – 1993. – № 264. – С. 1037–1044.
34. **Чазова, И. Е.** Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – М. : Медиа Медика. – 2004. – 113 с.
35. **Соколов, Е. И.** Диабетическое сердце / Е.И. Соколов. – М. : Медицина, 2002. – 267 с.
36. **Дедов, И. И.** Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – С. 238.
37. **Ruggenenti, P.** Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // *Hypertens.* – 1998. – № 352. – P. 1252–1256.
38. **Brown, M. J.** Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International GITS Study: Internation as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) / M. J. Brown, C. R. Palmer, A. Castagne [et al.] // *Lancet*. – 2000. – № 356. – P. 366–372.
39. **Jukema, J. W.** Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) / J. W. Jukema, A. V. Bruschke, A. J. van Boven [et al.] // *Circulation*. – 1995. – № 91. – P. 2528–2540.
40. **Lacourciere, Y.** Canadian Hypertension Society. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension / Y. Lacourciere, R. Beliveau, H. S. Conter [et al.] // *Can J. Cardiol.* – 2004. – № 20. – P. 795–799.
41. **Rajzer, M.** Effect of Amlodipine, Quinapril and Losartan on pulse wave velocity and plasva collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension / M. Rajzer, M. Klocek, K. Kaweska-Jaszcz // *J. Hypertension*. – 2003. – № 16. – P. 123–130.
42. **Asmar, R.** Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study / Asmar R., J. Topouchian, B. Pannier [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2001. – № 19. – P. 813–818.
43. **Сидоренко, Б. А.** Антагонисты кальция / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. – М., 1997. – 187 с.
44. **Zannad, F.** Through/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists / F. Zannad, A. Matzinger, J. Laeche // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – № 9. – P. 633–664.
45. **Stephen, P.** The importance of arterial compliance in cardiovascular drug therapy / P. Stephen, K. Arnett, G. M. McVeigh [et al.] // *J. Clin Pharmacol.* – 1998. – № 38. – P. 202–212.