

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИИ АРТЕРИЙ

Проф. В. Э. ОЛЕЙНИКОВ, канд. мед. наук И. Б. МАТРОСОВА,  
Е. И. ЯСТРЕБОВА, С. С. ФАДЕЕВА

### THE INFLUENCE OF HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME ON THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE ARTERIES

V. E. OLEYNIKOV, I. B. MATROSOVA, E. I. YASTREBOVA, S. S. FADIEEVA

*Медицинский институт Пензенского государственного университета,  
Российская Федерация*

**Представлен обзор данных литературы о механизмах сосудистого ремоделирования при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме, рассмотрены методы их медикаментозной коррекции.**

*Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, ремоделирование артерий.*

**The literature data about the mechanisms of vascular remodeling in arterial hypertension and metabolic syndrome are reviewed. The methods of their correction are featured.**

*Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, artery remodeling.*

Артериальная гипертензия (АГ) остается серьезной проблемой здравоохранения развитых стран в связи с широкой распространенностью и решающим вкладом в показатели сердечно-сосудистых осложнений и летальности [1].

АГ опосредует свое влияние путем повреждения структуры и функции артерий различного типа. Это обусловило формирование направленных, включающего накопленный опыт фундаментальных разработок и акцентирующего внимание клиницистов на сосудистой стенке как органе-мишени при АГ [2, 3]. Установлено, что у больных АГ повышение ригидности артерий является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4].

АГ является компонентом метаболического синдрома (МС), наряду с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обмена [5]. Данные клинических исследований подтверждают, что объединенные в кластеры маркеры инсулинорезистентности являются предикторами развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, коронарной заболеваемости и смертности [6]. Инсулинорезистентность у больных с МС приводит к увеличению вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 2–3 раза по сравнению с больными АГ без МС [7].

Механизмы, посредством которых МС увеличивает сердечно-сосудистые риски, понятны лишь отчасти. Одной из причин может быть патологическое сосудистое ремоделирование, выраженное в значительной степени, поскольку при МС на артериальную стенку, помимо высокого артериального давления (АД), оказывают влияние другие метаболические нарушения.

**Основные характеристики и показатели структурно-функциональных свойств артерий.** Показатели сосудистой стенки следующие:

*Податливость (C)* — абсолютное изменение объема сосуда ( $\Delta V$ ) в ответ на изменение в нем давления ( $\Delta P$ ):  $C = \Delta V / \Delta P$ .

*Растяжимость (D)* — определяется как отношение податливости к начальному объему и вычисляется по формуле:  $D = \Delta V / \Delta P \cdot V$ , где  $\Delta V / \Delta P$  — податливость,  $V$  — начальный объем. Растяжимость артерии зависит преимущественно 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 [8].

*Жесткость* — величина, обратная растяжимости. В противоположность  $C$  или  $D$ , которые дают представление об эластичности артерии как поллой 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  $E = \Delta P \times D / h \times \Delta D$ . Он характеризует напряжение сосудистой стенки толщиной 1 см при увеличении диаметра сосуда в 2 раза [8].

Характеристики сосудов, 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 [9].

СРПВ характеризует быстроту распространения пульсовой волны в определенном сегменте артериальной системы:  $\text{СРПВ, м/с} = S/\Delta t$ , где  $S$  — длина пути прохождения пульсовой волны,  $\Delta t$  — время прохождения пульсовой волны. СРПВ может определяться по уравнению Moens-Korteweg [8]:  $\text{PWV} = Eh/2rp$ , 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 [8]. В большом количестве исследований установлена роль этого показателя как независимого предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных хронической почечной недостаточностью [10, 11], СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе [4], АГ [2, 3], у пожилых людей [12]. В последние годы появились сведения о взаимосвязи повышенной СРПВ с увеличением смертности в популяции [13]. Общепринятым считается определение каротидно-феморальной 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, часто сопровождающих эти заболевания, волна давления может быть уменьшена или отсрочена. Предложенное разработчиками прибора VS-1000 («Fukuda Denshi», Япония) измерение СРПВ лодыжечно-плечевым методом позволяет решить эту проблему [14].

Показатель, количественно характеризующий обратную пульсовую волну и артериальную жесткость, — индекс прироста (индекс аугментации — R-AI).  $\text{R-AI} = \text{высота прироста пульсовой волны} / \text{пульсовое АД} \times 100$ . Значение индекса прироста как маркера сердечно-сосудистой и общей смертности у здоровых лиц и субъектов с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждает исследование J. Nurnberger et al. [15]. Доказана ассоциация R-AI с увеличением смертности у пациентов с установленным поражением коронарных артерий [16].

**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 гипертензии отмечена во многих исследованиях [2, 3]. Есть сообщения о том, что СРПВ у больных АГ увеличива-

ется с возрастом быстрее, чем у нормотензивных лиц [17]. В дополнение к возрасту, по данным литературы, при АГ сохраняется влияние уровня АД на СРПВ: систолическое артериальное давление (САД) — на каротидно-феморальную [2, 3] и лодыжечно-плечевую СРПВ [18], среднего АД — на каротидно-феморальную СРПВ [19], диастолическое артериальное давление (ДАД) — на разные виды определяемой СРПВ [19]. Такая зависимость обусловлена циркуферентным напряжением сосудистой стенки, вызванным высоким АД.

Взаимосвязь СРПВ и САД у гипертензивных лиц можно выразить формулой [19]:

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

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 [18].

У больных АГ доказано влияние на СРПВ пола, индекса массы тела (ИМТ), курения [2, 3, 18]. Что касается общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы, то существуют сведения, как подтверждающие взаимосвязь с ними [2, 3, 18], так и не подтверждающие ее [19].

При МС обнаружены корреляции каротидно-феморальной и лодыжечно-плечевой СРПВ с возрастом и САД [20], полом [20, 21], концентрацией глюкозы [20], объемом талии [20, 21]. СРПВ аорты отдельно ассоциируется с длительностью АГ, курением, ИМТ, частотой сердечных сокращений (ЧСС) [21], инсулинорезистентностью [22], а лодыжечно-плечевая СРПВ — с уровнем ХС ЛПВП [23].

Инсулинорезистентность по праву считается главной составляющей и основой патогенеза МС. D. M. Sengstock et al. [24] при изучении артериальной жесткости у взрослых пациентов с АГ наблюдали зависимость каротидно-феморальной СРПВ от степени инсулинорезистентности.

Во многих исследованиях МС не было установлено ассоциации ИМТ с сосудистой жесткостью. Большинство авторов сообщает о взаимосвязи СРПВ исключительно с объемом талии, но не с ИМТ [25]. Эти данные подтверждают представление о том, что именно абдоминальное ожирение вследствие 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 удивляет выявленная корреляция увеличения лодыжечно-плечевой СРПВ артерий с уровнем С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с МС [23]. В результате экспериментальных исследований установлено, что

синтезируемые абдоминальной жировой тканью адипокины (лептин, адипонектин) и цитокины (фактор некроза опухолей и интерлейкин-6) обладают способностью инициировать воспаление, а ХС ЛПВП имеет прямой противовоспалительный эффект [26]. Повышенный уровень СРБ, по гипотезе М. Р. Reilly, отражает высокую распространенность субклинического воспаления у больных с МС и общую воспалительную основу всех его компонентов [27].

**Механизмы сосудистых изменений при АГ и МС.** В отчете ВОЗ за 2002 г. указано, что АГ является одним из трех основных факторов риска (помимо гиперхолестеринемии и курения), ответственных за более чем 75% всей сердечно-сосудистой смертности [28]. 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 [2, 3].

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 [29]. Данные ряда исследований свидетельствуют о влиянии тонуса симпатической нервной системы (СНС) на АГ [30]. Развившиеся структурные изменения (сосудистая гипертрофия) на тот момент достаточно обратимы, а общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) 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 [31].

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 [32]. В качестве сигналов могут выступать механические силы (поток, давление) и воспалительные медиаторы. Клетки эндотелия играют при этом наиболее важную роль. Эндотелий выполняет сенсорную функцию, заключающуюся в оценке гемодинамических и гуморальных сигналов и осуществляет биологические ответы, затрагивающие в конечном итоге структуру сосуда. Под влиянием

высокого гидравлического давления (так называемый стресс сдвига) происходит механическое повреждение клеток эндотелия [32]. Стресс сдвига изменяет как сосудистый тонус, так и структуру сосуда. Увеличивается генерация вазоконстрикторов и митогенных факторов, таких как эндотелийзависимый контрактильный фактор, а также матричных модуляторов, например, коллагена [32]. Это предполагаемые потенциальные механизмы, благодаря которым повышенное АД может вызвать сосудистую гипертрофию или миопролиферативные повреждения [32].

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 гипертонии связаны с увеличенной экспрессией факторов роста (TGF- $\beta$ 1), повышением местных вазоактивных веществ, таких как ангиотензин II, матричных белков (коллагена и эластина) и матричных протеиназ (коллагеназы и эластазы) [33]. Эти изменения в сосудистой структуре и функции предрасполагают пациентов с гипертонией к осложнениям — более раннему развитию атеросклероза, ишемии миокарда, инсульту, 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 [34]. 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 [34]. Происходит уменьшение максимальной вазодилатации, что приводит к сокращению вазодилаторного резерва и увеличению вазомоторных ответов. Предполагается, что именно благодаря этим процессам в артериях постоянно поддерживается постоянное сопротивление без чрезмерного сужения их просвета [34].

В работах последних лет отмечается, что МС и инсулинорезистентность ассоциируются с увеличением каротидно-фemorальной [21] и лодыжечно-плечевой СРПВ [20]. Причем существуют данные о том, что риск повышения аортальной СРПВ возрастает с увеличением числа компонентов МС [21].

Таким образом, при МС на артериальную стенку, помимо возраста и высокого АД, независимых детерминант сосудистой жесткости, действуют и другие факторы риска (гипергликемия, дисли-

пидемия). 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 СНС. 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 ОПСС. Гиперинсулинемия приводит к повышению реабсорбции азота и воды, к блокаде активности Na-K и Ca-Mg АТФазы клеточных мембран, что также из-за задержки жидкости и повышения чувствительности рецепторов сосудов к действию сосудосуживающих факторов способствует увеличению ОПСС [35]. Дисфункция эндотелия — еще один фактор развития АГ при МС. В норме сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина обеспечиваются активацией секреции оксида азота. В условиях инсулинорезистентности 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 ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина и сама активируется вследствие инсулинорезистентности. Все эти эффекты в совокупности ведут к стойкому повышению АД, вызывают изменение артериальной структуры и развитие сосудистого ремоделирования [35].

Высокие показатели жесткости артерий у больных с МС можно объяснить еще несколькими потенциальными механизмами. 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. Во-первых, 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 [36]. 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 дополнение к сказанному 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 [36].

**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. [28].

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 инсулинорезистентности и обладание рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами выбора в обсуждаемой клинической группе. Это связано с патогенетической обоснованностью их применения, поскольку инсулинорезистентность сопровождается активацией РААС. Препараты данной группы имеют ряд преимуществ. Высокая эффективность и безопасность, а также отсутствие влияния на липидный и пуриновый обмены подтверждены многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями: UKPDS, HOPE, ABCD, FASET, CAPP [37]. Нефропротективное действие при диабетической и недиабетической формах нефропатии продемонстрировали FASET, MICRO-HOPE, REIN [37, 38], коррекцию эндотелиальной дисфункции — TREND [37]. Имеются работы, указывающие на то, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину [35].

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 [37].

Антагонисты кальция обладают рядом преимуществ, обосновывающих их применение у па-

циентов с МС: 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 [37, 39] 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 [40].

К сожалению, в настоящее время большинство исследований, касающихся ангиопротективного влияния ИАПФ [41] и дигидропиридиновых антагонистов кальция [42], выполнены на небольших группах больных. Наиболее крупные исследования — Complior и ASCOTT-CAFÉ [43, 44]. 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 ИАПФ 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 вазодилататоров, а также опосредованной блокадой активности симпто-адреналовой системы из-за торможения синтеза норадреналина [37]. В ряде исследований была отмечена возможность уменьшения гиперинсулинемии и инсулинорезистентности под влиянием ИАПФ [35]. Поскольку именно эти факторы запускают основные механизмы структурно-функциональных изменений сосуди-

стой стенки у больных МС, то, возможно, благодаря именно уменьшению степени их выраженности можно ожидать повышения 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 потенциал-зависимых 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. В результате коррекции эндотелиальной дисфункции происходит восстановление содержания NO, улучшение тромбоцитарно-сосудистых и фибринолитических звеньев гемостаза [45]. Существуют исследования, подтверждающие, что амлодипин вызывает уменьшение базального и стимулированного глюкозой уровня инсулина [46], снижает инсулинорезистентность, 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 ИАПФ и антагонистов кальция [47] подтверждают, что увеличение податливости артерий обусловлено не только снижением системного АД, но и улучшением структурных свойств сосудов.

#### Литература

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.— 2001.— № 2.— С. 3–7.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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) (Adult Treatment Panel III) // JAMA.— 2001.— № 285.— P. 2486–2497.
6. 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.
7. Reaven G. M. Insulin resistance compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2003.— № 88, 6.— P. 2399–2403.
8. Nicholas W. W., O'Rourke M. E. Vascular impedance in

- McDonald's blood/low in arteries: theoretical, experimental and clinical principles.— London, 1998.
9. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, Luc Van Bortel. et al. // *Europ. Heart J.*— 2006.— № 27.— P. 2588–2606.
  10. 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.
  11. *London G. M.* Arterial remodelling and blood pressure in uremic patients.— London, 2002.— 329 p.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Руководство по эксплуатации к прибору VaSera VS – 1000 CAVI plus. Fukuda Denshi, 139 с.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Stiffness of the common carotid artery in treated hypertensive patients / G. Arcaro, S. Laurent, G. Jondeau, A. P. Hoeks // *J. Hypertens.*— 1991.— № 9.— P. 947–954.
  18. *Грекова М. В.* Лодыжечно-плечевой метод определения СРПВ в оценке сосудистого ремоделирования: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Смоленск, 2006.— 23 с.
  19. *Avolio A. P.* Pulse wave velocity and hypertension. In: Safar M., ed. *Arterial and venous systems in essential hypertension.*— Boston, Mass: Martinus-Nijhoff, 1991.— P. 133–152.
  20. 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.
  21. 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.— 429 p.
  22. *Nakanishi N., Shiraishi T., Wada M.* Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in a Japanese population: the Minoh study // *Hypertens Res.*— 2005.— Feb. 28 (2).— P. 125–131.
  23. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome / H. Tomiyama, Y. Koji, M. Yambe et al. // *Hypertension.*— 2005.— May, № 45 (5).— P. 997–1003.
  24. *Sengstock D. M., Vaitkevicius P. V., Supiano M. A.* Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults // *J. Clin. Endocrinol. and metabolism.*— 2004.— Vol. 90 (5).— P. 2823–2827.
  25. 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.
  26. *Matsuzara Y., Kihara S., Shimomura I.* Adiponectin and metabolic syndrome // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2004.— № 24.— P. 29–33.
  27. *Reilly M. P., Rander D. J.* The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? // *Circulation.*— 2003.— 108.— P. 1546–1551.
  28. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии, Российск. рекомендации (второй пересмотр), разработаны Комитетом экспертов Всероссийск. научн. о-ва кардиологов.— Москва, 2004.
  29. *Mayet I., Hughes A.* Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension // *Heart.*— 2003.— № 89 (9).— P. 1104–1109.
  30. *Handa S. P., Wong J., Wolf H. K.* The relationship of plasma norepinephrine levels and aortic distensibility in elderly with isolated systolic hypertension // *Am. J. Hypertens.*— 1995.— № 8.— P. 422–425.
  31. *Folkow B.* Pathophysiology of hypertension: differences between young and elderly // *J. Hypertens. Suppl.*— 1993.— № 11 (4).— P. 21–24.
  32. *Gary H. Gibbons, Victor J. Dzau.* The emerging concept of vascular remodeling // *New Engl. J. Med.*— 1994.— № 20.— P. 1431–1438.
  33. *Sarzani R., Brecher P., Chobanian A. V.* Growth factor expression in aorta of normotensive and hypertensive rats // *J. Clin. Invest.*— 1989.— № 83.— P. 1404–1408.
  34. *Naruse K., Sokabe M.* Involvement of stretch-activated ion channels in Ca<sup>2+</sup> mobilization to mechanical stretch in endothelial cells // *Am. J. Physiol.*— 1993.— № 264.— P. 1037–C1044.
  35. *Чазова И. Е., Мычка В. Б.* Метаболический синдром.— М.: Медиа Медика, 2004.— 113 с.
  36. *Соколов Е. И.* Диабетическое сердце.— М.: Медицина, 2002.— 267 с.
  37. *Дедов И. И., Шестакова М. В.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия.— М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006.— 238 с.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.

41. 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.
42. *Rajzer M., Klocek M., Kaweska-Jaszez K.* Effect of Amlodipine, Quinapril and Losartan on pulse wave velocity and plasva collagen markers in patients with mild-to- moderate arterial hypertension // *J. Hypertens.*— 2003.— № 16.— P. 123–130.
43. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study / R. Asmar, Topouchian, B. Pannier et al. // *J. Hypertens.*— 2001.— № 19.— P. 813–818.
44. *Morgan T.* Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // *Am. J. Hypertens.*— 2004.— № 17.— P. 118–123.
45. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Антагонисты кальция.— М., 1997.— 187 с.
46. *Zannad F., Matzinger A., Laeche J.* Through/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists // *Am. J. Hypertens.*— 1996.— № 9.— P. 633–664.
47. 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.

Поступила 21.02.2008