

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Семенцова Надежда Александровна

**ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ И СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.20 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор А.И. Чесникова**

Ростов-на-Дону – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Артериальная гипертензия и влияние на ремоделирование сосудов	13
1.2. Современные подходы к оценке параметров суточного профиля артериального давления и сосудистой жесткости	16
1.2.1. Анализ параметров суточного мониторирования артериального давления .	16
1.2.2. Методы оценки сосудистой жесткости и центрального аортального давления, анализ влияния параметров на сердечно-сосудистый риск.....	19
1.3. Атеросклероз, атеросклероз и их роль в развитии сосудистой жесткости..	26
1.4. Клинико-диагностические особенности атеросклероза артерий нижних конечностей, современные принципы медикаментозной терапии	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Клиническая характеристика и дизайн исследования.....	34
2.2. Оценка медикаментозной терапии	43
2.3. Методы исследования.....	46
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Анализ параметров суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей.....	54
3.1.1. Оценка показателей систолического и диастолического артериального давления	55
3.1.2. Оценка показателей пульсового артериального давления, индексов нагрузки давлением и суточного индекса.....	61
3.2. Сравнительный анализ параметров центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с бессимптомным и манифестированным атеросклерозом артерий нижних конечностей	73
3.2.1. Анализ параметров центрального систолического, диастолического и пульсового артериального давления	75

3.2.2. Анализ индекса аугментации в аорте, амплификации пульсового давления, длительности периода изгнания левого желудочка и индекса эффективности субэндокардиального кровотока.....	81
3.3. Сравнительный анализ параметров артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей разной степени выраженности	89
3.3.1. Оценка показателей сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей	90
3.3.2. Анализ параметров артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей с учетом гиполипидемической терапии.....	105
3.4. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей.....	114
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	118
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	140
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одно из первых мест среди хронических неинфекционных заболеваний в мире по распространенности [60]. Согласно мировой статистике, около 1,28 миллиарда человек имеют АГ, при этом более половины больных не получают необходимого лечения [212]. В Российской Федерации около 40% женщин и 49% мужчин страдают АГ, из них эффективный контроль артериального давления (АД) осуществляется менее, чем у 1 из 4 женщин и у 1 из 5 мужчин [10]. АГ является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемическая болезнь мозга, хроническая сердечная недостаточность [66]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные АГ, многие проблемы диагностики, профилактики и лечения остаются не решенными, что определяет высокий риск сердечно-сосудистых событий в общей популяции [13,30].

Наряду с АГ, широкая распространенность атеросклероза остается одной из главных проблем современного здравоохранения. В большинстве экономически развитых стран, атеросклероз и связанные с ним заболевания (ИБС, нарушения мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей) выходят на первое место по заболеваемости и смертности. Атеросклероз обуславливает примерно половину всех смертельных случаев и около 1/3 летальных исходов у лиц в возрасте 35-65 лет [31]. Известно, что пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК) имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [153]. При этом установлено, что даже при бессимптомном течении ААНК, риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности увеличивается на 20% [65]. Распространенность заболеваний, обусловленных ААНК, увеличивается с возрастом, достигая 15-20% у лиц старше 70 лет [11]. Огромная распространенность, большое количество больных трудоспособного возраста, их ранняя инвалидизация позволяют считать ААНК социально значимой болезнью.

Жесткость сосудистой стенки играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, АГ и связанных с ними кардиоваскулярных

осложнений. Определение центрального аортального давления (ЦАД), индексов ригидности и аугментации позволяет оценить степень сердечно-сосудистого риска (ССР), нагрузку на миокард, выявить «скрытую» и «ложную» АГ с целью своевременной оптимизации тактики ведения больных и предотвращения развития осложнений.

За последние годы проведено достаточное количество исследований, в результате которых определилась важная роль эластических свойств артерий в патогенезе атеросклероза и связанных с ним патологических состояний [34, 106]. Известно, что повышение сосудистой жесткости является независимым маркером сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [35, 21]. В связи с этим не вызывает сомнений важность оценки артериальной ригидности у пациентов с АГ, особенно при сочетании с периферическим атеросклерозом.

В настоящее время достаточно изучены изменения суточного профиля АД и эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с АГ, в том числе, при сочетании с ИБС и атеросклерозом каротидных артерий [80]. В исследованиях выявлено увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), пульсового диаметра и модуля упругости при стабильной АГ [43, 77]. В некоторых работах продемонстрированы изменения отдельных показателей артериальной ригидности у пациентов с периферическим атеросклерозом. В частности, увеличение СРПВ и индекса аугментации (ИА) у больных ААНК [144], в том числе, при бессимптомном его течении [205], вместе с тем другие исследователи не обнаружили изменений сосудистой жесткости у данной категории пациентов [34, 76].

Несмотря на внимание ученых и клиницистов к проблеме АГ и периферического атеросклероза, остаются недостаточно изученными изменения суточного профиля АД и сосудистой жесткости у больных АГ при сочетании с ААНК, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования: выявить особенности суточного профиля артериального давления, центрального давления в аорте и сосудистой жесткости у

пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с субклиническим и манифестированным атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Задачи исследования

1. Определить особенности суточного профиля АД и ЦАД у больных АГ при сочетании с бессимптомным ААНК.
2. Определить особенности суточного профиля АД и ЦАД у больных АГ при наличии сопутствующего манифестированного ААНК.
3. Определить особенности артериальной ригидности у больных с сочетанием АГ и ААНК при бессимптомном и клинически манифестированном течении.
4. Выявить взаимосвязи изменений суточного профиля АД и сосудистой жесткости у больных АГ при наличии бессимптомного и манифестированного ААНК.
5. Установить взаимоотношения суточного профиля АД и сосудистой жесткости со степенью стенозирования артерий нижних конечностей и выраженностью клинических проявлений ААНК у пациентов с АГ.
6. Оценить влияние терапии статинами на параметры сосудистой жесткости у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности в условиях реальной клинической практики.

Научная новизна исследования

Выявлены закономерности изменений суточного профиля центрального и периферического АД у пациентов с АГ при наличии ААНК разной степени выраженности. В работе показано, что пациенты с АГ и сопутствующим бессимптомным ААНК имеют более высокие показатели периферического и центрального диастолического АД (ДАД), индексов нагрузки давлением по ДАД, а также систолического АД (САД) в аорте, по сравнению с больными АГ без ААНК, что характеризует влияние периферического атеросклероза на данном этапе его развития на течение АГ. У пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК выявлены более высокие показатели САД, пульсового АД (ПАД) в аорте и на периферии, более низкие значения

периферического и центрального ДАД, а также большее число больных с повышением САД в ночное время (43,1% «найт-пикеров») по сравнению с больными АГ и бессимптомным течением ААНК, что позволяет судить о более высоком риске развития сердечно-сосудистых событий.

Установлено, что у пациентов с АГ при наличии бессимптомного ААНК изменения суточного профиля АД не сопровождались статистически значимым повышением артериальной ригидности. Вместе с тем выявлено значительное увеличение сосудистой жесткости при сочетании АГ с клинически манифестированным ААНК в сравнении как с больными АГ без ААНК, так и с бессимптомным ААНК, что свидетельствует о повышении сердечно-сосудистого риска и ухудшении прогноза при прогрессировании атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у больных АГ.

Выявлены взаимосвязи между параметрами суточного профиля периферического и центрального АД и показателями сосудистой жесткости у пациентов с АГ при наличии бессимптомного и манифестированного ААНК, что свидетельствует о взаимном влиянии показателей АД и сосудистой жесткости при разной степени выраженности ААНК.

Определены взаимоотношения параметров артериальной ригидности со степенью стенозирования артерий нижних конечностей. Установлено, что у пациентов с АГ и манифестированным ААНК артериальная ригидность значительно увеличивается на стадии критической ишемии нижних конечностей (III-IV стадии хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК)), что свидетельствует о значимом повышении ССР и необходимости оптимизации тактики ведения таких больных.

В работе продемонстрировано положительное влияние статинов на параметры сосудистой жесткости у пациентов с АГ и выраженным ААНК в условиях реальной клинической практики, что позволяет уточнить механизмы снижения ССР на фоне статинотерапии у пациентов с АГ и периферическим атеросклерозом.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнены патогенетические особенности АГ при сочетании с ААНК разной степени выраженности. Выявлены закономерности изменений суточного профиля АД у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК. Установлено, что для пациентов с АГ и бессимптомным ААНК характерно значимое повышение ДАД и индексов нагрузки по ДАД, а у пациентов с АГ и манифестированным ААНК выявлены более высокие значения САД, ПАД и более низкие уровни ДАД, высокий процент пациентов с повышением САД в ночное время, что свидетельствует о влиянии атеросклеротического поражения на течение АГ. В работе показана необходимость оценки параметров центрального и периферического АД у больных АГ при бессимптомном и манифестированном ААНК, что позволяет более точно определить особенности суточного профиля АД с целью оптимизации антигипертензивной терапии и сердечно-сосудистый риск.

Выявлены особенности артериальной ригидности у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК. Определены взаимоотношения параметров сосудистой жесткости со степенью стенозирования артерий нижних конечностей. Доказано, что у пациентов с критической ишемией нижних конечностей значимо увеличивается сосудистая жесткость, что позволяет судить о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений на данном этапе прогрессирования заболевания и необходимости медикаментозной коррекции.

Полученные результаты обуславливают необходимость дифференцированного подхода к тактике ведения больных АГ при сочетании с ААНК разной степени выраженности.

Методология исследования

Проведенное одномоментное клиническое исследование включало в себя теоретическую и практическую часть. Теоретическая часть заключалась в изучении литературных данных о распространенности АГ, ААНК, влиянии АГ и периферического атеросклероза на показатели суточного мониторирования АД (СМАД) и параметры сосудистой жесткости. Практическая часть включала в себя диагностику АГ и ААНК, определение дистанции безболевого ходьбы, анализ

лабораторных данных, выполнение СМАД с оценкой параметров ЦАД и сосудистой жесткости.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При сравнительной оценке параметров периферического и центрального АД выявлены закономерности изменений суточного профиля АД у пациентов с АГ при сочетании с ААНК разной степени выраженности. Для пациентов с АГ и бессимптомным ААНК характерны более высокие показатели центрального и периферического ДАД и индексов нагрузки давлением по ДАД, а также САД в аорте по сравнению с больными АГ без ААНК. Наличие манифестированного ААНК у больных АГ определяет более высокие показатели САД, центрального и периферического ПАД, более низкие значения центрального и периферического ДАД и индексов нагрузки давлением по ДАД, а также более выраженные нарушения суточного ритма САД (41,3% «найт-пикеров»), чем у пациентов с бессимптомным ААНК.

2. Для пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК характерно значительное увеличение артериальной ригидности, о чем позволяют судить более высокие показатели PWV_{ao} , AIx_{ao} , AIx , $AASI$, а также более низкие значения RWT по сравнению с показателями как у больных АГ без ААНК, так и с сопутствующим бессимптомным ААНК, между которыми не установлены значимые отличия.

3. Установлены взаимосвязи между параметрами суточного профиля периферического и центрального АД и показателями сосудистой жесткости у больных АГ с бессимптомным и манифестированным ААНК. Показано, что как изменения суточного профиля АД на фоне ААНК способствуют повышению артериальной ригидности, так и увеличение сосудистой жесткости влияет на течение АГ у пациентов с периферическим атеросклерозом.

4. Выявлены взаимосвязи параметров артериальной ригидности (AIx_{ao} , AIx) со степенью стенозирования артерий нижних конечностей. При анализе показателей сосудистой жесткости в зависимости от клинической стадии

установлено значительное увеличение артериальной ригидности именно при выраженных нарушениях периферического кровотока (III-IV стадиях ХИНК), что свидетельствует о значимом повышении риска сердечно-сосудистых осложнений и необходимости оптимизации терапии на данном этапе прогрессирования заболевания.

5. Применение статинов у пациентов с АГ и манифестированным ААНК сопровождалось положительной динамикой параметров сосудистой жесткости, несмотря на недостижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в условиях реальной клинической практики, что позволяет уточнить механизмы влияния статинов на ССР при сочетании АГ и периферического атеросклероза.

Степень достоверности результатов

Для выполнения настоящей работы в исследование включена выборка пациентов, достаточная по количеству и однородная по клинико-демографическим показателям, а также использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации представлены на 3-й, 4-й и 8-й итоговых научных сессиях молодых ученых РостГМУ (г. Ростов-на-Дону, 2016, 2017, 2021 гг.), Межрегиональной конференции терапевтов Юга России «Коморбидность как проблема современной медицины» (г. Ростов-на-Дону, 2016 г.), XVI Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Завадские чтения» (г. Ростов-на-Дону, 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2021 г.), XXVIII и XXIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2021, 2022 гг.), XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (г. Москва, 2021 г.), VIII Съезде терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2021 г.), Международной конференции кардиологов и кардиохирургов (Казахстан, г. Тараз, 2022 г.).

Публикации по материалам исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из них 5 журнальных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в том числе 2 статьи в журнале, входящем в международную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в разработке дизайна исследования, его реализации. Автором лично проанализированы отечественные и зарубежные публикации по теме диссертационного исследования. При участии автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, разработаны методы его проведения. Автором составлен план и проведено обследование пациентов. Автором лично выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определение параметров сосудистой жесткости и ЦАД. Автором самостоятельно разработана и заполнена электронная база данных исследования, проведена статистическая обработка, выполнен анализ полученных результатов. Автором в соавторстве подготовлены и опубликованы статьи по теме диссертационного исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу кардиологического отделения №2 и хирургического отделения №3 (сосудистая хирургия) Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО РОКБ), терапевтических и кардиологических кабинетов Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Городская поликлиника №4» в г. Ростове-на-Дону. Полученные данные дополнили материалы лекций и практических занятий на кафедре внутренних болезней №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на **167** страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Работа включает **42 рисунка** и **27 таблиц**. Библиографическая справка содержит **212** литературных источников, из которых **62** отечественных и **150** зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Артериальная гипертензия и влияние на ремоделирование сосудов

ССЗ являются главной причиной смертности во всем мире, которые приводят к 17,7 миллионам смертей ежегодно [55]. В России смертность от ССЗ и их осложнений составляет около 1 млн человек, что составляет почти 50% всех зарегистрированных смертей [61]. При этом, значительный вклад в развитие ССЗ вносит АГ. Так, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ возросла с 40,8% в 2009 г. до 44,2% в 2017 г., а к 2025 году прогнозируется увеличение числа людей, страдающих повышенным уровнем АД до полутора миллиардов [13, 60]. Известно, что частота встречаемости АГ увеличивается с возрастом, составляя 60% и более у лиц старше 60 лет [40]. В Российской Федерации распространенность АГ среди мужчин достигает 49%, среди женщин около 40% [60]. В связи с этим, в последние десятилетия особое внимание уделяется раннему выявлению и профилактике АГ, уменьшению факторов риска её развития, что в свою очередь приводит к предупреждению ССО, увеличению продолжительности и улучшению качества жизни.

АГ – главный фактор риска развития инфаркта миокарда (ИМ), ишемического и геморрагического инсульта, ИБС, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза периферических артерий и хронической болезни почек (ХБП) [25, 59, 65, 189]. Wright J.T. Jr et all. в 2015 году определили, что увеличение САД до 135 мм рт. ст. в сравнении с САД 120 мм рт. ст. повышает риски ССО в 2 раза [68].

Формирование осложнений при АГ определяется, в первую очередь, изменением структурно-функциональных свойств артериальной стенки. В соответствии с современными данными, сосуды рассматриваются как орган-мишень при АГ [5, 65]. Все артерии отличаются строением стенок, преимущественно средней оболочки – меди. Такие крупные артерии как аорта, легочные артерии содержат в составе меди большое количество эластина, образуя сеть вместе с эластическими волокнами внутренней и наружной оболочек, между

ними находятся гладкомышечные клетки (ГМК), фибробласты и интерстициальный матрикс, содержащий коллаген. Сонные, подключичные, подвздошные артерии относятся к артериям мышечно-эластического типа (смешанные), средняя оболочка которых состоит из эластических волокон и ГМК приблизительно в одинаковом соотношении, незначительного количества коллагеновых волокон и фибробластов. Артерии мышечного типа, к которым относятся лучевая, плечевая, бедренная артерии, в своем составе содержат большое количество коллагена и ГМК, что обуславливает их жесткость и упругость в сравнении с сосудами эластического типа [81].

Длительное повышение АД способствует развитию сосудистого ремоделирования, которое включает в себя гипертрофию, гиперплазию ГМК, утолщение, фиброз и кальцификацию меди, изменения в соотношении эластин/коллаген в пользу коллагена, фиброэластическое перерождение и, часто, повреждение внутренней оболочки артериальной стенки (интимы), что способствует ускоренному развитию атеросклероза и увеличению сосудистой жесткости [170]. Gibbons G.H. et al. выделяют три типа ремоделирования сосудов [127]. При первом типе, характерном для артерий мышечного типа (плечевая, лучевая, бедренная), происходит утолщение стенки за счет гипертрофии мышечного и субэндотелиального слоев стенки сосуда на фоне длительного повышения АД. Второй тип ремоделирования формируется преимущественно в артериях эластического типа при регулярно повышенной скорости кровотока, при этом происходит уменьшение числа клеток сосудистой стенки или протеолиз элементов матрикса, и, как следствие, увеличение диаметра сосудов с образованием аневризм. В сосудах микроциркуляторного русла встречается третий тип ремоделирования (рарефикация), характеризующийся уменьшением толщины стенки и диаметра сосуда, иногда его полным закрытием.

Известно, что артериальная система имеет две главные функции: транспортную и демпфирующую [62]. При уменьшении просвета сосуда, связанного со стенозом, окклюзией или спазмом, нарушается транспортная функция. В результате сосудистого ремоделирования происходит уменьшение

демпфирующей функции, которая играет ключевую роль в сглаживании колебаний давления вследствие выброса крови из левого желудочка (ЛЖ) и преобразовании пульсирующего кровотока в непрерывный. Аорта, относящаяся к артериям эластического типа, поглощает ударный объем и трансформирует энергию сокращения сердца на диастолический период, что приводит к уменьшению САД и увеличению ДАД. При этом увеличивается коронарная перфузия, улучшается кровоснабжение мозга и почек при одновременном уменьшении повреждающего действия пульсовой волны на их сосуды. В то же время, магистральные артерии, обладая высокой эластичностью, самостоятельно генерируют пульсовую волну, которая при прохождении по сосудистому руслу формирует отраженные волны. Эти волны, в свою очередь, наслаиваются на проходящие и увеличивают их – амплифицируют, что объясняет более высокие цифры АД на периферии в сравнении с аортой. Явление амплификации помогает сохранить энергию пульсовой волны и обеспечить непрерывный капиллярный кровоток [6]. Однако, при повышении артериальной жесткости, увеличивается скорость пульсовой волны, и отраженная волна смещается в период систолы, увеличивая уровень САД и уменьшая ДАД. При этом возрастает повреждающее действие на сосуды головного мозга, уменьшается коронарное кровоснабжение, увеличивается постнагрузка на ЛЖ, что приводит к его гипертрофии, диастолической дисфункции, развитию диастолической сердечной недостаточности [70, 111, 136]. Вместе с тем некоторыми специалистами доказано, что увеличение жесткости аорты может быть функционального характера, как реакция на увеличение АД без изменений структуры стенки артерии [167].

1.2. Современные подходы к оценке параметров суточного профиля артериального давления и сосудистой жесткости

1.2.1. Анализ параметров суточного мониторирования артериального давления

СМАД представляет данные о средних значениях АД за день, ночь и сутки, его колебаниях в течение 24 часов. Пороговым значением для установления диагноза АГ по данным СМАД являются $\geq 130/80$ мм рт. ст. за сутки, $\geq 135/85$ мм рт. ст. в дневные часы и $\geq 120/70$ мм рт. ст. в ночной период [66]. Среднесуточные значения АД, полученные при СМАД, являются более сильным предиктором развития ССЗ, чем офисное измерение АД [183].

Имеются определенные закономерности в суточной динамике АД, характеризующиеся наличием утреннего (между 9 и 11 часами) и вечернего (около 18 часов) пиков, снижением АД в вечерние часы, минимумом во время сна (чаще всего между 2 и 5 часами) и подъемом в предутреннее время [52]. Согласно данным литературы, ночное АД является более значимым предиктором кардиоваскулярных событий, чем дневное [125]. О степени ночного снижения АД судят по суточному индексу (СИ). СИ рассчитывается как процентное соотношение среднедневных показателей АД к средненочным [4]. Согласно классификации СИ выделяют следующие типы: «диппер» (dipper) – нормальное снижение АД в ночное время, СИ от 10% до 20%; «нон-диппер» (non-dipper) – недостаточная степень ночного снижения АД, СИ менее 10%; «овер-диппер» (over-dipper) – повышенная степень ночного снижения АД, СИ более 20%; «найт-пикер» (night-peaker) – повышение АД в ночное время, СИ менее 0.

По мнению многих ученых, утренний пик АД сопряжен с большинством сердечно-сосудистых катастроф: ИМ, геморрагическим и ишемическим инсультом [87]. К недостаточному снижению АД в ночные часы могут приводить синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, повышенное потребление соли, нарушение регуляции вегетативной нервной системы [125]. Нарушения суточного ритма АД наблюдаются у лиц с заболеванием почек, синдромом Кушинга, диабетической и уремической нефропатией, сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов [113, 125]. В

исследованиях продемонстрировано, что пациенты, относящиеся к категории «нон-диппер» и «найт-пикер» имеют повышенный ССР [154]. В других работах показано, что чрезмерное ночное снижение АД также является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [178].

В настоящее время известно, что с поражением органов-мишеней тесно связаны и чрезмерные колебания АД – вариабельность АД (ВАД) [134], которая определяется как стандартное отклонение от средних значений АД [29]. Различают три типа ВАД: краткосрочная, средней продолжительности и долговременная [14]. Краткосрочная ВАД, в свою очередь, подразделяется на ВАД между сокращениями сердца (измеряется инвазивно) и ВАД, определяемая путем повторных измерений в течение нескольких минут или часов в медучреждении, или с помощью СМАД. При повторных измерениях с промежутком в несколько недель или месяцев определяется долгосрочная ВАД от «визита к визиту», к которой также относится сезонная ВАД.

В качестве нормативов ВАД приняты следующие значения: для САД – 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь). Повышенная ВАД диагностируется при увеличении хотя бы одного из этих значений, при этом число успешных измерений по данным СМАД должно составлять >70% [17].

Известно, что ВАД обусловлена регуляцией симпатической нервной системы, нейрогуморальными факторами и воздействием факторов окружающей среды [29, 82]. Например, эмоциональный стресс и повышение физической активности могут быть причиной значительных колебаний АД. Другим механизмом, влияющим на изменение ВАД, является барорефлекторный [194]. Так, при нарушении функции барорецепторов сосудистой стенки в результате атеросклеротического процесса происходит увеличение ВАД. Немаловажную роль в колебаниях АД играет действие таких биологически активных веществ, как ангиотензин II, эндотелин I, брадикинин, оксид азота и инсулин [14]. К факторам, влияющим на ВАД, также относятся изменения температурного режима (летом регистрируется более низкие значения ВАД, в сравнении с зимним периодом), генетические факторы, сосудистая жесткость [155, 201].

Повышение ВАД является значимым фактором риска развития ССЗ, в том числе инсульта [90, 141, 208]. Увеличение ВАД было описано как предиктор прогрессирования атеросклероза у пациентов с АГ в шестилетнем исследовании на 457 пациентах [207], согласно которому, у больных с ВАД > 15 мм рт. ст. увеличивалась толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии, в сравнении с пациентами, имевшими те же уровни САД, но меньшие значения ВАД. Исследование Hisayama продемонстрировало схожие результаты, выявив корреляцию между ТКИМ сонных артерий и наличием в них атеросклеротических бляшек (АСБ) с колебаниями АД [122]. Повышенная ВАД ассоциирована с гипертрофией миокарда ЛЖ [15, 114], увеличением размера и структурно-функциональными изменениями левого предсердия [103, 197]. В некоторых работах повышение суточной ВАД было связано с патологией почек и микроальбуминурией [171, 200]. Установлена взаимосвязь между ВАД и показателями артериальной жесткости (СРПВ, сердечно-лодыжечным индексом САVI) [185]. В нескольких работах было продемонстрировано, что повышение ВАД влияет на развитие когнитивных нарушений, деменции [86, 102, 122, 151, 209]. По данным исследования ASCOT, высокая ВАД, рассчитанная от «визита к визиту», более сильный предиктор кардиоваскулярных осложнений, чем величина среднего САД [179]. В еще одной работе было показано, что повышение вариабельности САД и ДАД во время сна является прогностически значимым показателем развития ИМ, фатального инсульта и внезапной сердечной смерти [101]. Согласно данным мета-анализа, увеличение среднесуточной и дневной вариабельности САД коррелировало с риском общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС), увеличение ночной вариабельности САД было связано с риском развития ССО [103].

Индекс времени (ИВ) АД – дополнительный показатель СМАД, повышение которого также влияет на прогноз у пациентов с АГ [160]. ИВ САД и ИВ ДАД – это процент времени, в течение которого показатели АД превышают нормальные значения. Согласно данным действующих рекомендаций в качестве пороговых используются значения 135/85 мм. рт. ст. в дневные часы и 120/70 мм. рт. ст. в

ночное время [66]. Для анализа показателей ИВ САД и ИВ ДАД приняты следующие нормативные значения [4]:

Показатель	Сутки	День	Ночь
ИВ САД, %	<25%	<20%	<10%
ИВ ДАД, %	<25%	<15%	<10%

Согласно данным литературы, повышение ИВ АД является важным в формировании риска развития ССО и имеет более высокую корреляцию с массой миокарда ЛЖ, скоростью наполнения ЛЖ и размерами левого предсердия, чем среднесуточные значения АД [4].

1.2.2 Методы оценки сосудистой жесткости и центрального аортального давления, анализ влияния параметров на сердечно-сосудистый риск

В настоящее время существует две группы методов оценки эластических свойств артерий – прямые и непрямые. Прямые методы подразделяются на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным методам оценки сосудистой жесткости относятся рентгенконтрастная ангиография, гистологическое исследование артериальной стенки и катетеризация артерии ультразвуковым датчиком, с помощью которого определяется отношение давление/диаметр. На современном этапе применение инвазивных методик сведено к использованию в экспериментальных лабораториях, что связано с травматичностью и риском развития осложнений. В качестве прямых неинвазивных методов используется магнитно-резонансная томография и ультразвуковая диагностика (эхокардиография и эхосонография). Магнитно-резонансная томография применяется для оценки эластичности аорты и других параметров артериальной жесткости путем определения минимальной и максимальной площади поперечного сечения сосуда [35]. Данный метод достаточно достоверен, но высокая цена не позволяет использовать его в рутинной практике.

Одним из самых распространенных прямых неинвазивных методов оценки сосудистой жесткости является ультразвуковое исследование артерий. При этом

определяют толщину комплекса интима-медиа, локальную СРПВ, изменение диаметра артерии в результате действия пульсовой волны, степень стенозирования просвета АСБ [132]. Гемодинамически значимым считается сужение просвета артерии на 50% и более, тем не менее, стеноз до 50% нередко является причиной значимого нарушения кровоснабжения соответствующего органа [131].

На сегодняшний день происходит внедрение новых, удобных для применения непрямых методов оценки сосудистой жесткости. К ним относятся пальцевая плетизмография, сфигмография и осциллометрическое исследование [34, 132].

Пальцевая фотоплетизмография используется для измерения периферической пульсовой волны путем оценки прохождения инфракрасного излучения через палец. При проведении пальцевой фотоплетизмографии определяют такие параметры, как индекс отражения RI, который характеризует тонус артериол и пульсовую волну, и индекс ригидности SI [35].

Метод сфигмографии заключается в изучении гемодинамики и свойств сосудистой стенки путем измерения пульсовых волн. Различают прямую и объемную сфигмографию. Прямая сфигмография регистрирует пульсовые волны поверхностных артерий – сонная, лучевая, бедренная. Объемная сфигмография заключается в определении изменений объема участка тела человека (плечо, предплечье, бедро) при движении пульсовой волны по артериям. В настоящее время для проведения объемной сфигмографии используются специальные манжеты с пневмокамерой [23]. Этот метод позволяет оценить ЦАД, СРПВ в аорте, центральное пульсовое давление в аорте и другие параметры, которые значимо коррелируют с соответствующими показателями, измеренными инвазивно [156].

При осциллометрическом методе проводится регистрация пульсовой волны и анализ ее амплитуд в зависимости от давления в манжете. Примером такого устройства является суточный монитор АД VPLab с технологией Vasotens (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород). Данный прибор, помимо показателей СМАД, осциллометрическим методом регистрирует пульсовую волну на плечевой артерии и применяя трансформирующую функцию рассчитывает параметры

центральной гемодинамики и сосудистой жесткости [23]. Аппарат VPLab с технологией Vasotens соответствует международным стандартам точности для приборов мониторинга АД и валидирован для измерения параметров СМАД и ЦАД [143].

В настоящее время «золотым стандартом» оценки сосудистой жесткости является измерение СРПВ. Впервые учеными Bramwell J. и Hill A. в 1922 году было предложено определение СРПВ для изучения эластических свойств артерий [206], а в 1929 г. в лаборатории Г.Ф. Ланга показали, что СРПВ доказанный и точный параметр, характеризующий сосудистую жесткость. Данный показатель зависит от степени артериальной ригидности, и чем толще сосудистая стенка и меньше диаметр артерии, тем быстрее распространение пульсовой волны [48]. СРПВ в норме составляет 4-5 м/с в восходящей аорте, увеличивается до 5-6 м/с в брюшной аорте и до 8-9 м/с в подвздошных и бедренных артериях [163]. Очевидно, это связано с большей жесткостью периферических артерий, обусловленной преимущественным преобладанием мышечного компонента, в сравнении с эластичной аортой.

Blacher J et al., проводя наблюдения за 241 больными АГ и терминальной стадией почечной недостаточности в течение трех лет, были первыми, кто в своих исследованиях продемонстрировал значимость СРПВ как предиктора ССС [99]. Так, было показано, что повышение СРПВ на 1 м/с увеличивает риск ССЗ на 14%, а риск ССС на 15% [39]. По данным Роттердамского исследования, проведенного на 2835 практически здоровых людях, риск ССЗ увеличивался прямо пропорционально росту СРПВ [80]. Некоторыми авторами продемонстрировано, что повышение СРПВ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) являлось предиктором ССО на госпитальном и постгоспитальном этапах [104]. В мета-анализе 16 исследований было показано, что каротидно-феморальная СРПВ – фактор риска общей и ССС, а ее измерение поможет улучшить мониторинг развития ССЗ при наличии изначально низкого кардиоваскулярного риска [43].

В связи с этим, в Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, повышение каротидно-феморальной СРПВ более 10 м/с обозначено

как критерий бессимптомного поражения органов-мишеней у пациентов с АГ [65, 5]. Каротидно-феморальная СРПВ определяется отношением между расстоянием от проксимальной точки (на сонной артерии) до дистальной (на бедренной артерии) ко времени прохождения пульсовой волны. Однако, значимым недочетом определения каротидно-феморальной СРПВ является то, что пульсовую волну над бедренной артерией трудно измерить при аортальном или подвздошно-бедренном стенозе у пациентов с ААНК. Кроме того, при абдоминальном ожирении могут регистрироваться ложно повышенные значения СРПВ в результате увеличения измеренного расстояния прохождения пульсовой волны. В связи с этим, были представлены альтернативные показатели артериальной ригидности, коррелирующие с каротидно-феморальной СРПВ, при этом более удобные в применении. К ним относится аортальная СРПВ, которая определяется по времени распространения отраженной волны [175]. Значения СРПВ в аорте $>8,3$ м/с, так же, как и значение каротидно-феморальной СРПВ >10 м/с являются прогностически значимыми в развитии фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных с АГ [27].

Недостатком измерения любой СРПВ считается ее зависимость не только от степени сосудистой жесткости, но и от значения среднего АД. При низких цифрах АД, артериальная растяжимость обусловлена только эластином, при высоких цифрах – эластином и коллагеном. При определении СРПВ на периферических артериях, важно иметь ввиду, что их ригидность зависит от тонуса сосудистой стенки, который обусловлен действием симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной функцией [100, 164]. Важным фактором, влияющим на СРПВ, является частота сердечных сокращений (ЧСС). Каротидно-феморальная СРПВ увеличивается с 6,2 до 7,6 м/с при возрастании ЧСС от 60 до 90 ударов в минуту. Это обусловлено тем, что при увеличении ЧСС возрастает скорость деформации сосудистой стенки, вследствие чего повышается её сопротивление [3].

В последние десятилетия активно изучаются и другие параметры, характеризующие сосудистую жесткость – ИА, ЦАД [28, 48, 91].

ИА определяется как отношение разницы между отраженной и прямой пульсовыми волнами к центральному пульсовому давлению. В норме амплитуда второго пика меньше, чем первого, поэтому значение ИА будет отрицательным [49]. На фоне прогрессирования атеросклероза и повышения артериальной ригидности происходит его увеличение, и в 50-60 лет достигает плато [107,168]. Интересные данные получены у здоровых людей без АГ, активно занимающихся спортом [16]. У них были зафиксированы высокие показатели ИА без увеличения сосудистой жесткости, что объясняется тонусом артериальной стенки на фоне интенсивной деятельности мышц тела, так называемая работа «периферического сердца». ИА является маркером общей смертности и ССС у здоровых лиц и больных ССЗ [15, 74]. По данным мета-анализа, увеличение ИА на каждые 10% увеличивает риск ССО на 32% [176].

Большой интерес представляет анализ ЦАД, которое характеризует среднее давление в аорте за один сердечный цикл и обуславливает кровоснабжение внутренних органов [2]. Значение ЦАД определяется минутным объемом сердца, общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС), эластичностью магистральных и периферических артерий, состоянием микроциркуляторного звена артериального русла, временем и амплитудой отраженных пульсовых волн [18]. Эластичная аорта поглощает ударный объем и переводит большую часть энергии на диастолу, приводя к снижению центрального САД и повышению центрального ДАД. В тоже время, другие магистральные артерии самостоятельно генерируя пульсовую волну, на которую при прохождении по артериальному руслу наслаиваются другие отраженные волны, значительно усиливают аортальную пульсовую волну от центра к периферии. Именно этот феномен, получивший название «амплификационное давление», обуславливает разницу между центральным и периферическим АД, которая может достигать 20-30 мм рт. ст. и более [184]. Амплификационное давление зависит от уровня АД, возрастных изменений сосудистой стенки, соотношения содержания белков эластина, фибулина и коллагена, структурной перестройки эластиновых волокон [108]. С возрастом, увеличивается сосудистая жесткость аорты и магистральных артерий,

что приводит к росту центрального АД, его значения становятся больше, чем на периферии. Таким образом, ЦАД наиболее точно характеризует нагрузку на ЛЖ, нежели плечевое АД [27]. В исследовании ASCOT-CAFÉ было обнаружено, что при схожем эффекте на АД в плечевой артерии, гипотензивные препараты по-разному влияли на величину ЦАД [195].

ЦАД является более сильным предиктором ССО, в сравнении с периферическим АД, что подтверждено в исследовании The Strong Heart Substudy на 2409 пациентах с АГ [109]. Некоторыми авторами показано, что ЦАД является маркером поражения органов-мишеней и риска развития ССЗ у абсолютно здоровых лиц [108, 199]. Согласно исследованию PEAR, в котором изучалась связь между факторами риска ССЗ и ЦАД, существуют корреляции между уровнем АД в аорте и стажем АГ, статусом курения [95]. В мета-анализе, включавшем 11 исследований, на 5648 пациентах в течение четырех лет показано, что увеличение ЦАД на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск кардиоваскулярных осложнений на 9% [176].

В 2019 году российскими исследователями были предложены следующие пороговые диагностические значения для ЦАД [58]: оптимальное - <110/80 мм. рт. ст., нормальное - 110/80-114/84 мм. рт. ст., высокое нормальное - 115/85-124/89 мм. рт. ст., гипертензия - $\geq 125/90$ мм. рт. ст.

Представление об артериальной ригидности даёт и определение ПАД на периферии и в аорте, которое рассчитывается как разница между САД и ДАД. При снижении эластических свойств артерий кровь поступает в жесткую сосудистую систему, при этом происходит генерирование сердцем более высокого САД, а возвращение ускоренной отраженной волны смещается из диастолы на период систолы, что приводит к уменьшению ДАД и соответствующему росту ПАД [85, 152], что в настоящее время рассматривается как один из предикторов развития ССЗ и ССО [63]. Согласно проведенному мета-анализу, увеличение ПАД на 10 мм рт. ст. приводит к повышению риска ССО на 14% [176]. В исследовании The Strong Heart Substudy было продемонстрировано, что центральное ПАД в сравнении с плечевым является более значимым показателем риска развития

кардиоваскулярных событий и находится в тесной корреляции с массой миокарда ЛЖ, так как с большей точностью отражает уровень нагрузки на сердечную мышцу и стенки артерий [109]. В некоторых работах продемонстрировано, что повышение центрального ПАД способствует развитию ишемии миокарда ЛЖ [88], диастолической дисфункции у пациентов с АГ, и как следствие, диастолической сердечной недостаточности [118]. В клинических рекомендациях значение ПАД ≥ 60 мм рт. ст. определено как фактор ССР у пациентов с АГ [66].

Не меньший интерес представляют такие показатели, характеризующие жесткость сосудистой стенки периферических и магистральных артерий, как индекс ригидности артерий (ASI), амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI), время распространения отраженной волны (RWTT), скорость нарастания АД (dP/dt_{max}), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), длительность периода изгнания ЛЖ (ED) и амплификация пульсового давления (PPA).

Индекс ригидности артерий (arterial stiffness index, ASI) рассчитывается согласно методике, предложенной Hideaki Shimazu в 1989 г., и характеризует жесткость в основном периферических артерий [86]. Повышение ASI имеет бóльшую предсказывающую способность в сравнении с ПАД в отношении риска развития ССЗ [69, 70, 71].

Время распространения отраженной волны (reflected wave transit time, RWTT) определяется путем анализа сфигмограммы. За величину RWTT принимается запаздывание отраженной волны относительно прямой пульсовой волны [42]. RWTT характеризует значение отраженной волны в формировании ПАД и постнагрузки на ЛЖ. Phan T.S. et al. в своих работах продемонстрировали, что показатель RWTT уменьшается с возрастом и обратно пропорционален росту аортальной СРПВ [69].

Скорость нарастания АД (dP/dt_{max}) – показатель, косвенно отражающий сократимость миокарда. Согласно проведенному исследованию, по значению dP/dt_{max} возможно мониторировать сократительную функцию миокарда ЛЖ, так

как снижение показателей dP/dt_{\max} ассоциировано со снижением насосной функции сердца [173].

Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), определяемый как отношение диастолической площади к систолической площади на графике, отражающем давление в аорте [42], характеризует баланс между коронарным кровотоком и постнагрузкой на ЛЖ [96]. Снижение SEVR, вероятнее всего, указывает на наличие систолической дисфункции.

Длительность периода изгнания ЛЖ (ED) рассчитывается как период времени от начала пульсовой волны до момента закрытия аортального клапана, что на сфигмограмме регистрируется как инцизура [42]. ED является одним из наименее изученных показателей ЦАД.

Дополнительным параметром, характеризующим сосудистую жесткость и аортальное давление, является амплификация пульсового давления (PPA). Значение PPA определяется как отношение плечевого ПАД к центральному ПАД и находится в обратной зависимости от аортальной жесткости и величины RWTT [210].

Особенности показателей суточного профиля периферического и центрального АД, а также параметров сосудистой жесткости изучались в основном у больных АГ, а также при наличии различной коморбидной патологии [36, 38, 44, 45, 46, 79, 83]. Однако, в литературе практически не встречаются исследования, посвященные изучению этих параметров у больных с сочетанием АГ и ААНК, что обуславливает актуальность выполнения данного исследования.

1.3. Атеросклероз, атеросклероз и их роль в развитии сосудистой жесткости

Отечественным ученым Н.Н. Аничковым ещё в 1913 году была предложена инфильтративно-комбинационная теория атеросклероза, согласно которой, помимо нарушения липидного обмена, в развитии атеросклеротического процесса

играет роль механическое воздействие на артериальную стенку и её дегенеративные изменения [9].

Атеросклероз – заболевание, для которого характерно уменьшение просвета сосуда и снижение его растяжимости в результате инфильтрации липидами внутренней оболочки артериальной стенки и увеличения соединительной ткани [34, 97]. Вследствие атеросклероза аорты нарушается демпфирующая функция, что приводит к изменению непрерывного кровотока, вместе с тем изменяется и транспортная функция. Основной кровоток не уменьшается за счет достаточно большого диаметра артерий, до того времени, пока сужение просвета не составит 50% и более [77]. В отличие от атеросклероза, артериосклероз характеризуется изменениями в средней оболочке стенки сосуда – меди. При этом происходит увеличение количества коллагена, разрушение эластина, обызвествление, гипертрофия и гиперплазия ГМК, в результате чего происходит утолщение сосудистой стенки и увеличение артериальной жесткости [94].

Артериальная жесткость признана независимым фактором риска сердечно-сосудистой и общей смертности при наличии АГ, атеросклероза, хронической почечной недостаточности, СД [8, 28, 43, 84]. В мета-анализе, проведенном Yoav Ben-Shlomo, продемонстрировано, что оценка артериальной ригидности позволяет предсказать кардиоваскулярные катастрофы в будущем и помогает улучшить стратификацию риска ССЗ, так как увеличение сосудистой жесткости часто опережает клинические проявления патологии сердечно-сосудистой системы [75].

Повышение артериальной жесткости включено в концепцию синдрома раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging – EVA), впервые предложенного в 2008 г. Nilson P.M. et al. [166]. Данный синдром характеризуется ускорением возрастных изменений сосудов и увеличением артериальной ригидности в результате атеросклероза. Составляющими элементами EVA-синдрома являются увеличение сосудистой жесткости, дисфункция эндотелия, атеросклероз, артериосклероз, хроническое воспаление, нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность и увеличение уровня глюкозы крови. Измерение ЦАД, ТКИМ, СРПВ, индекса САVI и других показателей артериальной ригидности

позволяет не только рассчитать сосудистый возраст, но и определить риск развития ССЗ [6, 32, 47, 165, 204].

1.4. Клинико-диагностические особенности атеросклероза артерий нижних конечностей, современные принципы медикаментозной терапии

Известно, что ААНК зачастую представляет собой проявление мультифокального атеросклеротического процесса. В последнее время активно применяется термин «периферический атеросклероз» (Peripheral Arterial Disease), который включает в себя атеросклеротическое поражение сонных, почечных артерий, абдоминального отдела аорты и её ветвей, артерий нижних конечностей [64]. ААНК является наиболее частым проявлением генерализованного атеросклероза и составляет приблизительно 20% всех ССЗ [24]. Дебют чаще всего случается в возрасте 50 лет, с последующим активным ростом заболеваемости после 65 лет. Чаще встречается у мужчин, однако в пожилом возрасте разница по гендерным признакам уменьшается [117]. ААНК – третья причина смерти от ССЗ. В Европе в период с 1990 по 2010 гг. смертность, связанная с ААНК, составляла 3,5 на 100 000 человек [128]. Высокая распространенность и рост числа больных трудоспособного возраста, инвалидизация населения, позволяют относить ААНК к социально значимым заболеваниям.

ААНК — хроническое заболевание, обусловленное инфильтрацией стенки сосудов липопротеинами, разрастанием соединительной ткани, образованием обызвествленных бляшек, приводящих к сужению просвета артерии, а в дистальных отделах формированием тромбов из-за пониженного кровотока. В результате нарушения кровоснабжения тканей происходит увеличение синтеза медиаторов воспаления, продуктов перекисного окисления липидов, фактора активации тромбоцитов, уменьшение продукции противовоспалительных цитокинов, возможно развитие ишемического отека, воспаления и инфицирования

тканей на фоне их деструкции и некроза [24]. Данные изменения приводят к формированию ишемии нижних конечностей.

Часто ААНК протекает бессимптомно и выявляется, когда при физикальном осмотре отсутствует пульсация артерии в области, расположенной ниже стенозирующей просвет АСБ. Nehler M.R. et al. в своем исследовании среди лиц 50-69 лет с СД и дислипидемией продемонстрировали, что бессимптомное течение ААНК отмечается практически в половине случаев [162]. У больных с пониженной болевой чувствительностью (при диабетической нейропатии), с небольшой двигательной активностью отмечаются случаи тяжелого течения болезни без соответствующих симптомов (скрытая форма ААНК). При этом лица с бессимптомным течением имеют высокий риск ССО и повышенный риск осложнений ААНК [41].

Клинически ХИНК проявляется так называемой перемежающейся хромотой (ПХ), для которой характерны боли и судороги в икроножных мышцах или стопах при ходьбе. Данные проявления обусловлены несоответствием между потребностью тканей голени в кислороде и его доставкой за счет нарушенного кровоснабжения. При прогрессировании атеросклеротического процесса боль возникает чаще, становится постоянной, даже в состоянии покоя, пациенту приходится опускать ногу с кровати для ослабления болевого синдрома. В запущенных стадиях формируются некротические изменения пальцев стопы, межпальцевых промежутков и пяточных областей [33].

В Российской Федерации принята классификация ХИНК по Фонтейну-Покровскому: при I стадии боли в нижних конечностях появляются при прохождении более 1 км или бессимптомное течение ААНК, II стадия характеризуется болями при ходьбе на расстояние до 1000 м, при III стадии боли в ногах возникают при ходьбе до 50 метров или в покое, при IV стадии появляются трофические изменения конечности – язвы, гангрена. III и IV стадию принято объединять термином «критическая ишемия нижних конечностей» в связи с высоким риском потери конечности без соответствующего лечения. По данным исследований, у 21% больных в течение 5 лет ААНК прогрессирует до развития

критической ишемии нижних конечностей, из них у 4-27% требуется выполнение ампутаций [139].

В большом количестве исследований было продемонстрировано повышение риска развития ССЗ и ССС, общей смертности у больных с ААНК [73, 120, 129, 161, 188]. У 20% больных с ПХ через 5 лет случается ИМ или инсульт, при этом смертность составляет около 15% [196]. Согласно данным международного регистра REACH, ССР у пациентов с ААНК приравнивается к риску больных с ОКС [169].

Диагностика ААНК включает в себя тщательный сбор анамнеза, пальпаторное определение пульса на периферических артериях и инструментальные методы обследования – определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое исследование, ангиография с контрастированием и компьютерная томография. К одним из наиболее простых методов скрининга ААНК относят определение ЛПИ, характеризующего изменение кровотока в артериях нижних конечностей [1]. Он заключается в определении соотношения САД на уровне лодыжки и плеча. В отсутствии ААНК, САД на лодыжке больше, чем на плече, а при наличии атеросклероза, АД на лодыжке уменьшается. Снижение ЛПИ ниже 0,9 принято считать признаком стенотического поражения артерий нижних конечностей, значение ЛПИ ниже 0,4, обычно сопровождается ПХ и трофическими нарушениями [198], повышение ЛПИ более 1,40 является признаком повышенной жесткости (кальцификации) артерий [41]. Как низкие, так и высокие значения ЛПИ указывают на высокий риск заболеваемости и смертности от ССЗ [193].

К факторам риска развития атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей относят АГ, курение, дислипидемии, нарушение углеводного обмена, почечную недостаточность, ожирение [25, 56].

Курение относится к наиболее значимым факторам риска развития ААНК. При этом риск сохраняется даже после прекращения курения и уменьшается только после 10 лет отказа от вредной привычки [93].

Повышение АД является не менее важным в развитии ААНК. Согласно мнению экспертов международного североатлантического консенсуса ангиологов (TASC), АГ повышает риск развития ААНК в 2,5 раза у мужчин, в 3,9 раза у женщин [72]. По данным популяционного исследования среди 92 728 человек, АГ являлась сильным предиктором развития таких осложнений, как острая и хроническая ишемия, потеря конечности [174]. Среди пациентов с ААНК от 35 до 55% имеют повышенные цифры АД, в свою очередь, у больных АГ распространенность заболеваний периферических артерий составляет от 2 до 5% [135]. Согласно Российским клиническим рекомендациям у пациентов с АГ при сочетании с периферическим атеросклерозом рекомендовано достижение целевых значений АД ниже 140/90 мм рт. ст. [5].

В многочисленных работах показана взаимосвязь между уровнем холестерина и атеросклерозом периферических артерий [120, 190, 211]. В проспективном исследовании, включавшем 51 529 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет, гиперлипидемия продемонстрировала сильную и независимую взаимосвязь с риском развития ААНК [93]. Повышение уровня триглицеридов и липопротеина А связывают с прогрессированием ААНК [120, 149], в то время как повышение холестерина липопротеинов высокой плотности обладает протективным действием [186].

Наличие СД также ассоциировано с риском развития ААНК [120]. Прогноз у больных при сочетании СД и ААНК хуже, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена и характеризуется в большинстве случаев поражением дистальных отделов артериального русла, наличием нейропатии, высоким риском ампутаций и инфицирования нижних конечностей [140].

Несмотря на большой интерес к проблеме атеросклероза периферических артерий, многие вопросы остаются недостаточно изученными, сохраняются противоречивые суждения. К ним относится взаимосвязь между артериальной ригидностью и периферическим атеросклерозом. Еще в 80-х годах прошлого столетия некоторыми исследователями были проведены эксперименты на обезьянах, в ходе которых было показано, что при соблюдении

гиперхолестериновой диеты формирование атеросклеротического поражения аорты являлось причиной повышения СРПВ в этом отделе [180]. Пониженное содержание холестерина в рационе питания приводило к обратному развитию атеросклеротических изменений и уменьшению СРПВ. В других работах продемонстрировано отсутствие различий между параметрами артериальной жесткости у больных атеросклерозом периферических артерий с показателями в общей популяции [105, 110, 157]. Kohn J.C. et al. предполагают, что первоначально происходит нарушение целостности артериальной стенки в результате действия гиперлипидемии, курения, нарушений углеводного обмена, снижение эластичности артерий, что, в свою очередь, инициирует процесс атеросклероза [119]. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Сложным остается вопрос консервативного лечения коморбидных больных с ААНК. До недавнего времени у пациентов с ААНК было противопоказано назначение β -блокаторов в связи с их негативным влиянием на периферическое кровоснабжение и уменьшение дистанции безболевого ходьбы. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что применение селективных β -блокаторов у данной категории пациентов не уменьшает дистанцию ходьбы [137, 172], а в некоторых работах отмечается даже её увеличение [98].

В качестве стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и периферическим атеросклерозом предпочтение рекомендовано отдавать блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и/или антагонистам кальция в связи с их потенциальным вазодилатирующим действием [5, 64].

Антитромбоцитарная терапия рекомендована пациентам с симптомной формой заболеваний периферических артерий [64]. Независимо от клинических проявлений периферического атеросклероза всем пациентам рекомендованы статины с целью улучшения прогноза [64, 67]. Хорошо известно, что у пациентов с ААНК статинотерапия приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии [89, 133, 192]. Согласно регистру REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [191], при применении статинов у пациентов с ААНК происходит снижение ССС на 17%. По данным мета-анализов прием статинов

также увеличивал безболеую и максимальную дистанцию ходьбы [123, 148]. Вместе с тем частота применения статинов у пациентов с ААНК в клинической практике остается низкой, что требует совместных усилий терапевтов, кардиологов и сосудистых хирургов в решении этой проблемы.

Таким образом, в представленном обзоре литературы приведены данные об особенностях суточного профиля АД у коморбидных больных, влиянии АГ и атеросклероза на параметры сосудистой жесткости у пациентов с разной сочетанной патологией, о роли артериальной ригидности в определении ССР. Однако, до сих пор не изучены особенности суточного профиля периферического и центрального АД и сосудистой жесткости у пациентов с сочетанием АГ и ААНК разной степени выраженности, что важно для оценки ССР на разных этапах прогрессирования периферического атеросклероза и оптимизации тактики ведения больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика и дизайн исследования

Проведено клиническое выборочное одномоментное исследование. В исследование включено 120 пациентов, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии и кардиологическом диспансере ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» в период 2015-2017 гг.

Критерии включения в исследование: наличие АГ, в том числе с сочетанием ААНК разной степени выраженности, информированного добровольного согласия, подписанного пациентами.

В зависимости от наличия АГ, ААНК, больные были распределены в следующие группы: 1-я группа – пациенты с АГ и клинически манифестированным ААНК (n=46), 2-я группа – пациенты с АГ и бессимптомным ААНК (n=39), 3-я группа (группа сравнения) – пациенты с АГ без ААНК (n=35).

Критериями исключения из исследования явились: ОКС в течение последних 6 месяцев, вторичная (симптоматическая) АГ, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, постоянная форма фибрилляции предсердий, гемодинамически значимые пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних 6 месяцев, болезнь Паркинсона, выраженное ожирение плеча, тромбофлебит верхних конечностей, острые инфекционные заболевания, психические заболевания.

Диагностику АГ проводили согласно национальным клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению АГ [5]. Повышенным считалось АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при «офисном» измерении, при СМАД среднее АД за сутки – более 130/80 мм рт. ст. При включении пациентов в исследование значения АД соответствовали 1 (28,3%), 2 (36,7%) и 3 (35%) степени АГ, группы были сопоставимы по степени АГ, статистически значимых различий не выявили. Все пациенты исследования получали антигипертензивную терапию, что позволяет судить о степени достигнутого АД, при этом ни в одной из групп не были достигнуты целевые

уровни АД. При офисном измерении АД в 1-й группе в 22% случаев значения АД соответствовали 1 степени АГ, в 39% – 2 степени АГ и в 39% – 3 степени АГ; во 2-й группе значения АД в 31% случаев соответствовали 1 степени АГ, в 36% – 2 степени и в 33% – 3 степени АГ; в 3-й группе в 34% случаев значения АД соответствовали 1 и 2 степени АГ, и в 32% случаев – 3 степени АГ. Все пациенты 1-й группы имели III стадию гипертонической болезни (ГБ), у большинства больных 2-й группы регистрировалась III стадия ГБ (90%), в 3-й группе 37% больных имели II стадию и 63% – III стадию ГБ, при этом отличия между группами были статистически значимы ($p < 0,05$).

С учетом анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, большинство пациентов (88,3%) были отнесены к категории очень высокого ССР, 11,7% – к категории высокого риска.

Пациенты всех групп имели длительный стаж АГ, который статистически значимо не отличался.

Диагноз ААНК был установлен на основании клинических признаков и данных ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) артерий нижних конечностей в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ) по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2017 г.) [41].

Всем пациентам с подтвержденным ААНК по данным УЗТС определялась дистанция ходьбы. Согласно классификации Фонтейна-Покровского [26], выборку составили пациенты с I бессимптомной стадией (45,9%), II (27,1%), III (15,3%) и IV (11,7%) стадиями ХИНК. При анализе распределения пациентов в группах с учетом стадии ХИНК следует отметить, что все пациенты 2-й группы имели I стадию в 100% случаев, у пациентов 1-й группы определялись II стадия (50%), III стадия (28,2%) и IV стадия (21,8%).

По результатам сравнительного анализа установлено, что пациенты с АГ и бессимптомным ААНК были статистически значимо старше пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК и пациентов с АГ без ААНК ($p = 0,03$).

В 1-й и 2-й группах преобладали пациенты мужского пола, в 3-й группе – пациенты женского пола (рисунок 1). Наибольшее количество мужчин было в 1-й группе в сравнении с 2-й ($p=0,014$) и 3-й ($p<0,001$), а во 2-й группе было больше мужчин, чем в 3-й ($p<0,001$), что соответствует данным о наибольшей распространенности ААНК среди лиц мужского пола [117].

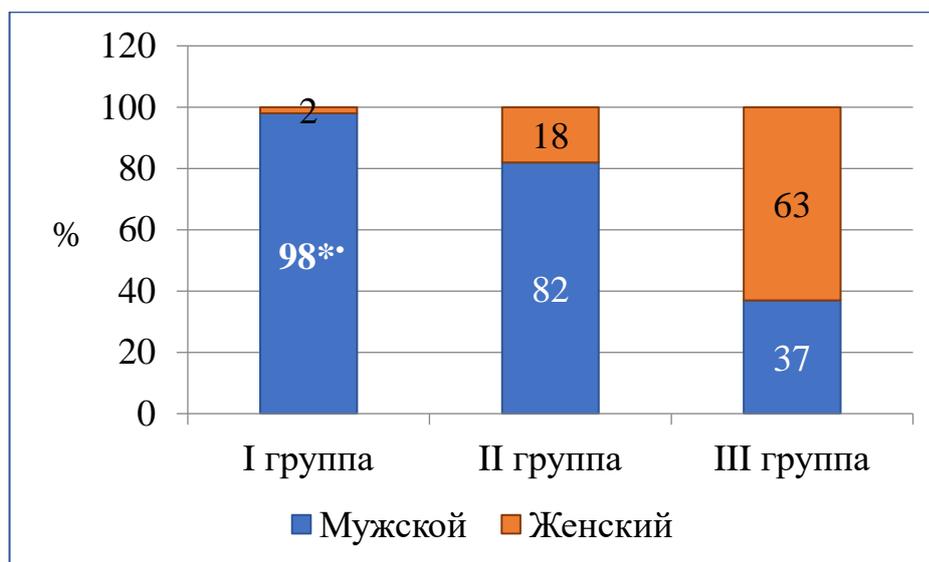


Рисунок 1. Распределение пациентов в группах по гендерному признаку

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с 2-й группой, • – $p<0,05$ в сравнении с 3-й группой. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатели		Группы			p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
		1 группа, n=46	2 группа, n=39	3 группа, n=35				
Возраст, лет		61,7 ± 5,5	63,8 ± 8,1	60,8 ± 8	<0,014	0,04	0,27	0,03
Пол, (%) м/ж		98/2	82/18	37/63	0,014	<0,001	<0,001	<0,001
Курение, (%)		61	31	26	0,006	0,6	0,002	0,002
Характеристика ИМТ (%)	НМТ	35	18	14	0,08	0,6	0,038	-
	избыточная масса тела	46	49	37	0,7	0,3	0,4	-
	I степень	13	28	49	0,08	0,07	<0,001	-
	II степень	6	5	-	0,78	-	-	-
ИБС, (%)		85	85	49	0,9	<0,001	<0,001	<0,001
ИМ в анамнезе, (%)		26	28	11	0,18	0,22	0,3	0,17
ОНМК в анамнезе, (%)		13	26	11	0,12	0,36	0,93	0,1
СД, (%)		22	15	11	0,45	0,62	0,2	0,45
	1	22	31	34	0,3	0,7	0,2	-

АГ, достигнутая степень, (%)	2	39	36	34	0,76	0,88	0,65	-
	3	39	33	32	0,58	0,86	0,47	-
Стаж АГ, лет		8,8±6,1	9,7±5,5	8,3±4,8	0,48	0,67	0,24	0,34
Стадия ГБ, (%)	II	-	10	37	0,027	0,007	<0,001	<0,001
	III	100	90	63				
ХИНК, стадия, (%)	I	-	100	-	-	-	-	-
	II	50	-	-	-	-	-	-
	III	28,2	-	-	-	-	-	-
	IV	21,8	-	-	-	-	-	-

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$, p_{1-2} – значимость различий между 1-й и 2-й группами, p_{2-3} – значимость различий между 2-й и 3-й группами, p_{1-3} – значимость различий между 1-й и 3-й группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение; ИМТ – индекс массы тела, НМТ – нормальная масса тела. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Среди пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК было статистически значимо больше курильщиков (61%) в сравнении с пациентами с АГ и бессимптомным ААНК (31%, $p=0,006$), а также с больными АГ без ААНК (26%, $p=0,002$) (рисунок 2). При этом, среди некурящих 1-й группы 7 человек (38,9%) никогда не курили и 11 человек (61,1%) не курят более 1 года, во 2-й группе 18 человек (66,7%) никогда не курили, 9 человек (33,3%) не курят более года, и 21 человек (80,8%) среди некурящих пациентов 3-й группы никогда не курил. Общеизвестно, что курение является значимым фактором риска развития ААНК [93, 130], что и было подтверждено полученными результатами.

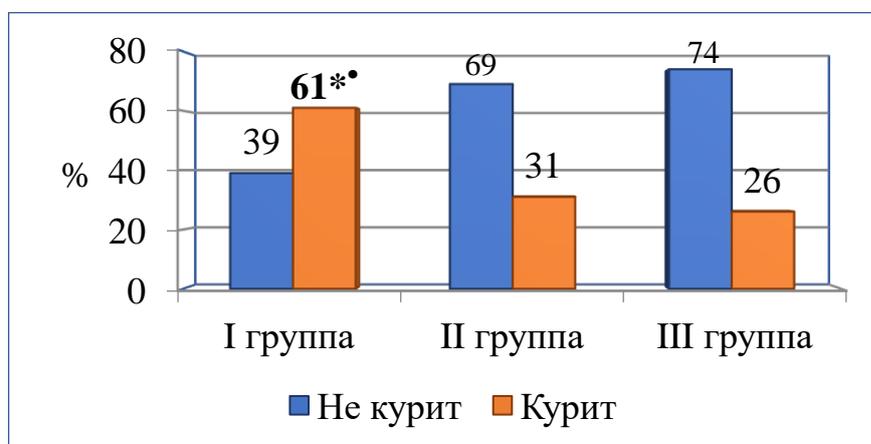


Рисунок 2. Распределение пациентов в группах с учетом фактора риска курения

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с 2-й группой, • – в сравнении с 3-й группой. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

При распределении по гендерному признаку всех курящих пациентов, включенных в исследование, существенное большинство составили мужчины (рисунок 3).



Рисунок 3. Распределение курящих по гендерному признаку

Примечание: * – $p<0,05$.

Всем пациентам, включенным в исследование, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела/(рост/100)².

Нормальная масса тела статистически значимо чаще встречалась у пациентов 1-й группы в сравнении с 3-й группой ($p=0,038$), в то же время, ожирение I степени чаще встречалось у пациентов 3-й группы в сравнении с 1-й ($p<0,001$) (рисунок 4).

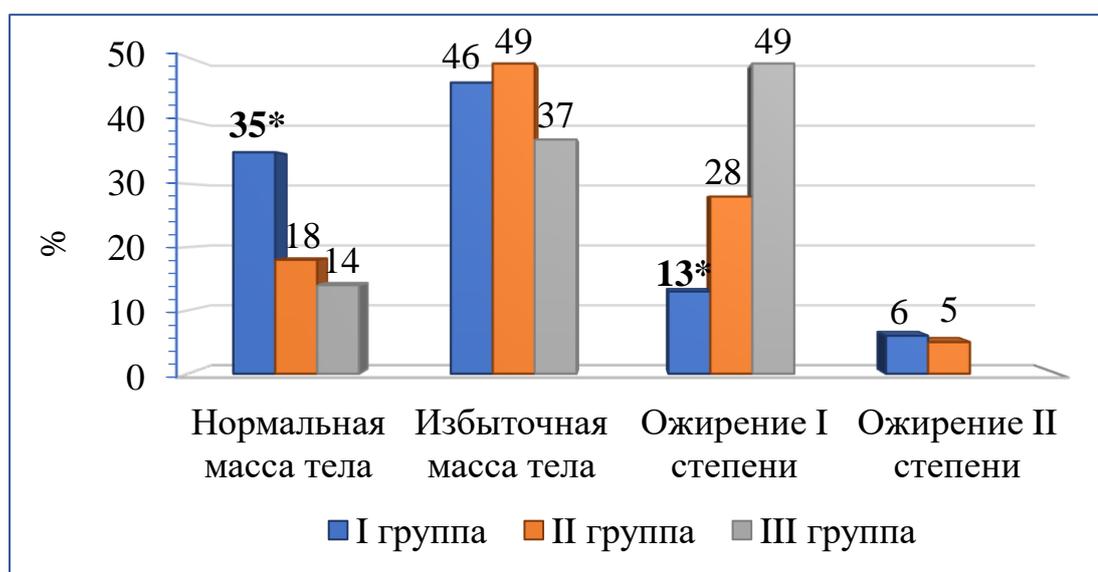


Рисунок 4. Характеристика групп в зависимости от индекса массы тела

Примечание: * - $p<0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Сравнительный анализ полученных данных продемонстрировал, что частота встречаемости ИБС у пациентов 1-й и 2-й групп статистически значимо не отличалась ($p=0,9$), однако, существенно превосходила таковую в 3-й группе ($p<0,001$). Группы были сопоставимы по частоте встречаемости сердечно-сосудистых событий в анамнезе (ИМ, ОНМК) и СД ($p>0,05$).

Все пациенты с подтвержденным ААНК по данным УЗТС распределялись в 1 и 2 группы в зависимости от наличия клинических проявлений. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Окклюзия общей и наружной подвздошных артерий, поверхностной бедренной, передней и задней большеберцовых артерий встречалась только у пациентов 1-й группы. Как правило, окклюзия вышеописанных локализаций является причиной появления ПХ и протекает без клинических проявлений в единичных случаях, при развитии достаточного коллатерального кровообращения.

Характеристика групп пациентов с учетом локализации и степени стенозирования артерий нижних конечностей

Локализация		Группы		
		1 группа, n=46	2 группа, n=39	p
Инфраренальный отдел аорты, (%)	окклюзия	4	0	0,18
	стеноз менее 50%	0	3	0,22
Общая подвздошная артерия (ОПА), (%)	стеноз более 50%	8	0	0,06
	окклюзия	13	0	0,02
	двусторонний стеноз	8	0	0,06
	стеноз менее 50%	0	0	-
Наружная подвздошная артерия (НПА), (%)	стеноз более 50%	8	2	0,2
	окклюзия	26	0	<0,001
	двусторонний стеноз	8	0	0,06
	стеноз менее 50%	0	62	<0,001
Общая бедренная артерия (ОБА), (%)	стеноз более 50%	24	3	0,045
	окклюзия	6	0	0,1
	двусторонний стеноз	24	56	0,003
	стеноз менее 50%	0	13	0,013
Глубокая бедренная артерия (ГБА), (%)	стеноз более 50%	24	1	0,005
	окклюзия	6	0	0,1
	двусторонний стеноз	11	10	0,1
	стеноз менее 50%	0	28	<0,001
Поверхностная бедренная артерия (ПБА), (%)	стеноз более 50%	2	0	0,3
	окклюзия	46	0	<0,001
	двусторонний стеноз	11	18	0,3
	двусторонняя окклюзия	26	0	<0,001
	стеноз менее 50%	0	28	<0,001
Подколенная артерия (ПКА), (%)	стеноз более 50%	11	2	0,1

	окклюзия	2	0	0,3
	двусторонний стеноз	15	21	0,5
Передняя большеберцовая артерия (ПББА), (%)	стеноз менее 50%	0	8	0,056
	стеноз более 50%	13	3	0,21
	окклюзия	11	0	0,034
	двусторонний стеноз	3	13	0,057
	двусторонняя окклюзия	11	0	0,034
Задняя большеберцовая артерия (ЗББА), (%)	стеноз менее 50%	0	8	0,056
	стеноз более 50%	4	1	0,65
	окклюзия	21	0	0,002
	двусторонний стеноз	0	8	0,056
	двусторонняя окклюзия	13	0	0,02

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 .

При проведении УЗТС артерий нижних конечностей, у пациентов 2-й группы выявлялись стенозы менее 50% общей и глубокой бедренных артерий, поверхностной бедренной и подколенных артерий. Стенозирование менее 50% вышеуказанных локализаций не встречалось у пациентов 1-й группы, различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Стенозы артерий более 50% наблюдались, в основном у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, при этом значимое отличие было при стенозе общей и глубокой бедренных артерий ($p < 0,05$).

При статистическом анализе степени стенозирования артерий нижних конечностей с учетом стадии ХИНК (таблица 3) было выявлено, что для пациентов с I стадией ХИНК характерно не только отсутствие клинических проявлений ААНК, но и значимо меньший процент сужения просвета сосудов в сравнении с пациентами II, III и IV стадией ХИНК ($p < 0,05$).

Процент стеноза артерий нижних конечностей у пациентов с разными стадиями
ХИНК

Стадии	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Уровень значимости						
					p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₄	p _{mg}
Процент стеноза	30 [20;45]	80 [70;100]	85 [80;100]	100 [90;100]	0,0001	1	1	0,0001	0,0001	0,918	0,0001

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$, p₁₋₂ – значимость различий между I и II стадиями, p₂₋₃ – значимость различий между II и III стадиями, p₃₋₄ – значимость различий между III и IV стадиями, p₁₋₃ – значимость различий между I и III стадиями, p₁₋₄ – значимость различий между I и IV стадиями, p₂₋₄ – значимость различий между II и IV стадиями, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

На проведение исследования получено разрешение локального независимого этического комитета ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (протокол № 20/14 от 25.12.2014 г.).

2.2 Оценка медикаментозной терапии

Все пациенты, включенные в исследование, получали антигипертензивную терапию, однако, в 100% случаев не были достигнуты целевые значения АД. Возможно, это связано с применением антигипертензивных препаратов в низких дозах и необоснованным назначением монотерапии таким пациентам. Так, монотерапия была у 63,3% пациентов и только 36,7% пациентов получали комбинированную антигипертензивную терапию. При этом статистически значимых различий в назначении комбинированной терапии между группами выявлено не было ($p=0,85$).

Пациенты получали антигипертензивную, антитромботическую, гиполипидемическую терапию.

Характеристика медикаментозной терапии у пациентов каждой группы представлена в таблице 4.

Частота применения препаратов разных классов у пациентов исследуемых групп

Группы		1 группа, n=46	2 группа, n=39	3 группа, n=35	P _{mg}
Медикаментозная терапия					
Монотерапия АГТ, абс (%)		26 (61)	26 (67)	22 (63)	0,85
Комбинированная АГТ, абс. (%)		18 (39)	13 (33)	13 (37)	0,8
ИАПФ, абс (%)		21 (36)	16 (41)	8 (24)	0,18
БРА, абс (%)		2 (4)	5 (13)	8 (23)	0,045
БМКК, абс (%)		9 (20)	7 (18)	7 (19)	0,95
β-блокаторы, абс (%)		12 (27)	9 (23)	9 (25)	0,9
Диуретики, абс (%)		7 (16)	7 (18)	7 (19)	0,89
Нитраты, абс (%)		2 (4)	1 (3)	-	0,47
Антиагреганты, абс (%)		11 (24)	16 (41)	13 (37)	0,2
Антикоагулянты, абс (%)		6 (13)	-	-	-
Статины, абс (%)		14 (30)	19 (48)	13 (37)	0,22
	Симвастатин	-	2 (10,5)	-	-
	Аторвастати	13 (93)	11 (58)	10 (77)	0,71
	Розувастатин	1 (7)	6 (31,5)	3 (23)	0,09

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони. АГТ – антигипертензивная терапия.

Согласно клиническим рекомендациям у больных АГ и сопутствующим ААНК предпочтение следует отдавать блокаторам медленных кальциевых каналов (БМКК) и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА), так как препараты этих групп приводят к периферической вазодилатации [5]. При межгрупповом анализе данных нашего исследования, было выявлено, что ИАПФ и БМКК назначались с

одинаковой частотой ($p > 0,5$), в то время как БРА чаще назначались в группе пациентов с АГ без ААНК в сравнении с пациентами АГ и ААНК ($p = 0,045$). Обращает внимание сопоставимая частота назначения β -блокаторов у пациентов исследуемых групп ($p = 0,9$).

С учетом наличия периферического атеросклероза, важное значение имеет назначение антитромботической терапии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ) по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2017 г.) [41], антитромбоцитарная терапия показана всем пациентам с клинически манифестированным ААНК. По результатам нашего исследования частота назначения антиагрегантов в 1-й, 2-й и 3-й группах статистически значимо не отличалась. Назначение антиагрегантов пациентам 2-й и 3-й групп обусловлено наличием сопутствующей патологии. Среди антиагрегантов предпочтение (80%) отдавалось ингибитору циклооксигеназы 1 – ацетилсалициловой кислоте, в 20% случаев – антагонисту аденозиновых рецепторов клопидогрелу.

Антикоагулянты назначались только 13% пациентам с АГ и клинически манифестированным ААНК, из них 5 пациентов (83,3%) принимали антагонист витамина К – варфарин, 1 пациент (16,7%) – прямой ингибитор Ха фактора свертывания – ривароксабан.

Особое внимание обращено на проводимую липидкорректирующую терапию у пациентов, включенных в исследование. Как известно, у пациентов с АГ в исследованиях ASCOT-Lipid Lowering Arm [177], JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [187] и HOPE-3 [112] было продемонстрировано, что добавление статинов к стандартной антигипертензивной терапии приводило к снижению ССО. Больных с манифестированным ААНК, а также бессимптомным течением ААНК при наличии стеноза периферических артерий $\geq 50\%$, относят к категории очень высокого риска, следовательно, целевыми значениями для таких больных является холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $< 1,4$ ммоль/л [20]. Однако, в клинической практике большинство пациентов с ААНК не получают

липидснижающую терапию или получают статины в низких дозах, что и было продемонстрировано в нашей работе. Все пациенты, включенные в исследование, не достигали целевых значений ХС ЛПНП.

Согласно результатам настоящего исследования, менее половины пациентов принимали статины (38,3%). При этом частота назначения значимо не отличалась между группами ($p=0,22$). Среди различных классов, предпочтение отдавалось аторвастатину (28,3%), розувастатин назначался в 8,3% случаев, симвастатин был назначен пациентам 2-й группы в 1,7% случаев.

На основе анализа первичной документации и опроса пациентов проводилась оценка приверженности пациентов к статинотерапии с применением расширенной версии опросника Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-8) [159].

Средний балл приверженности в группах представлен в таблице 5.

Таблица 5

Средний балл приверженности у пациентов исследуемых групп

Группы	1 группа	2 группа	3 группа	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Баллы	6,6±1,17	6,75±1,19	6,54±1,1	0,73	0,6	0,87	0,62

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между 1 и 2 группами, p_{2-3} – значимость различий между 2 и 3 группами, p_{1-3} – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Таким образом, все пациенты были отнесены к категории средне приверженных к терапии статинами (6-7 баллов).

2.3. Методы исследования

Для реализации поставленных задач использованы следующие методы исследования:

- клинические методы исследования (сбор анамнеза заболевания и жизни, жалоб, физикальное обследование, определение дистанции ходьбы);

- опрос по расширенной версии опросника Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-8);
- лабораторные методы исследования;
- электрокардиографическое исследование (ЭКГ);
- суточное мониторирование артериального давления с использованием технологии Vasotens;
- эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ);
- ультразвуковое триплексное сканирование артерий нижних конечностей;
- ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
- статистическая обработка данных.

2.3.1. Оценка приверженности лечению по расширенной версии опросника Мориски-Грина.

Оценка приверженности лечению проводилась по расширенной версии опросника Мориски-Грина (MMAS-8) [159]. Пациентам были заданы следующие вопросы:

1. Забываете ли вы иногда принимать статины? (да – 0 баллов / нет – 1 балл)
2. За прошедшие 2 недели, был ли день, когда вы забывали принимать статины? (да – 0 баллов / нет – 1 балл)
3. Вы когда-нибудь прекращали принимать статины или уменьшали дозу без уведомления врача, потому что вы почувствовали себя хуже, чем было до этого? (да – 0 баллов / нет – 1 балл)
4. Бывает ли, что вы забываете принимать статины, находясь в пути или вне дома? (да – 0 баллов / нет – 1 балл)
5. Принимали ли вы статины вчера? (нет – 0 баллов / да – 1 балл)
6. Прекращаете ли вы прием статинов, когда знаете, что ваши значения липидного профиля достигли целевых значений? (да – 0 баллов / нет – 1 балл)
7. Не огорчала ли вас когда-нибудь необходимость строго придерживаться схемы лечения статинами? (да – 0 баллов / нет – 1 балл)

8. Часто ли вы испытываете трудности в запоминании времени приема статинов? (да – 0 баллов / нет – 1 балл)

Согласно MMAS-8, пациенты, набравшие 8 баллов, считались высоко приверженными, 6-7 баллов – средне приверженными, плохо приверженными были больные, набравшие менее 6 баллов.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялись общеклинические лабораторные методы исследования (общий анализ крови, определение уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, липидного спектра). Определение показателей липидного профиля проводили спектрофотометрическим методом на автоматическом анализаторе AU680 Beckman Coulter (USA) с оценкой уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

2.3.3. Электрокардиографическое исследование

Для выявления НРС и проводимости пациентам выполняли ЭКГ исследование на 12-канальном аппарате «ЭКГ 12Т-01-Р-Д/141» (ООО НПП «Монитор», г. Ростов-на-Дону) в 12-ти стандартных отведениях при скорости лентопротяжного механизма 50 мм/сек.

2.3.4. Суточное мониторирование артериального давления

СМАД выполнялось осциллометрическим методом на плечевой артерии с помощью системы BP Lab (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород), которая включала в себя монитор для суточного измерения АД с технологией Vasotens для определения параметров артериальной ригидности и ЦАД. Каждое исследование соответствовало следующим критериям, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных с АГ (2018 г.) [66]: продолжительность мониторирования в течение 24 ч, не менее 70% успешных измерений. Измерение АД в дневное время с 7.00 до 22.00 осуществлялось с интервалом 15 минут, в ночное время с 22.00 до 7.00 с интервалом в 30 минут. В течение мониторирования

пациенты вели дневники, в котором указывали время и характер физической активности, самочувствие, продолжительность сна.

При анализе СМАД оценивались следующие параметры:

- среднесуточное, среднедневное и средненочное САД, мм рт.ст.;
- среднесуточное, среднедневное и средненочное ДАД, мм рт.ст.;
- среднесуточное, среднедневное и средненочное ПАД, мм рт.ст.;
- вариабельность САД, ДАД и ПАД за сутки, день и ночь, мм рт.ст.;
- ИВ САД и ДАД день и ночь, %;
- индекс площади (ИП) САД и ДАД, мм рт. ст./час;
- нормированный индекс площади (ИПН) САД и ДАД, мм рт. ст.;
- суточный индекс (СИ) САД и ДАД, %;

При помощи технологии Vasotens определяли следующие параметры сосудистой жесткости:

- время распространения отраженной волны (reflected wave transit time) RWTT, мс, приведенное к САД 100 мм рт. ст., ЧСС 60 ударов в минуту;
- скорость распространения пульсовой волны в аорте (pulse wave velocity) PWV_{ao}, м/с, приведенная к САД 100 мм рт. ст., ЧСС 60 ударов в минуту;
- средний индекс ригидности артерий (arterial stiffness index) ASI, мм рт. ст., приведенный к САД 100 мм рт. ст., ЧСС 60 ударов в минуту;
- индекс аугментации (augmentation index) AI_x, %, приведенный к ЧСС 75 ударов в минуту;
- максимальная скорость нарастания АД dP/dt_{max} , мм рт. ст./с;
- амбулаторный индекс ригидности сосудов (ambulatory arterial stiffness index) AASI.

Технология Vasotens позволила оценить параметры центрального аортального давления:

- среднесуточное, среднедневное и средненочное САД в аорте (САД_{ao}), мм рт.ст.;
- среднесуточное, среднедневное и средненочное ДАД в аорте (ДАД_{ao}), мм рт.ст.;

- среднесуточное, среднедневное и средненочное ПАД в аорте (ПАДао), мм рт.ст.;
- вариабельность САДао, ДАДао и ПАДао за сутки, день и ночь, мм рт.ст.;
- индекс аугментации в аорте АIхао, %, приведенный к ЧСС 75 ударов в минуту;
- амплификация пульсового давления (pulse pressure amplification) PPA, %, приведенная к ЧСС 75 ударов в минуту;
- длительность периода изгнания ЛЖ (ejection duration) ED, мс, приведенная к ЧСС 75 ударов в минуту;
- индекс эффективности субэндокардиального кровотока (subendocardial viability ratio) SEVR, %, приведенный к ЧСС 75 ударов в минуту;

2.3.5. Эхокардиографическое исследование

Для анализа структурно-функционального состояния сердца применяли ЭхоКГ с доплеркардиографией, которое проводили на ультразвуковом аппарате Phillips Epiq 5 по общепринятой методике с использованием трансторакального секторного датчика 1-5 Гц в В-, М-, ЦДК-режимах и режиме импульсно-волнового доплера из парастернального, апикального, субкостального, супрастернального и правого парастернального доступов. В работе определяли следующие показатели:

- фракция выброса ЛЖ (ФВ, %) по методу Симпсона;
- толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) ЛЖ;
- толщина задней стенки (ЗСЛЖ, мм) ЛЖ;
- конечный диастолический размер ЛЖ (КДР, мм) и индекс КДР (ИКДР ЛЖ, см/м²);
- конечный диастолический объем ЛЖ (КДО, мл) и индекс КДО (ИКДО ЛЖ, мл/м²);
- конечный систолический размер ЛЖ (КСР, мм) и индекс КСР (ИКСР ЛЖ, см/м²);
- конечный систолический объем ЛЖ (КСО, мл) и индекс КСО (ИКСО ЛЖ, мл/м²);
- индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТ);

- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/ м²).

Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТ) рассчитывали по формуле: ИОТ = (МЖП+ЗСЛЖ)/КДР, нормальными значениями ИОТ считали <0,42 [54].

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux, S. Alonso et al.: ММЛЖ = 0,8 x 1,04 x [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)³ – КДР³] + 0,6.

ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле DuBois: S поверхности тела, м² = 0,0071841 вес^{0,425}(кг) x рост^{0,725}(см).

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению АГ (2020 г.) [5] эхокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ является ИММЛЖ более 95 г/ м² у женщин и 115 г/ м² у мужчин.

В соответствии со значениями ИММЛЖ и ИОТ устанавливали геометрическую модель ремоделирования ЛЖ.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась на основании показателей трансмитрального кровотока, как отношение максимальной скорости потока в фазу ранней диастолы ЛЖ (V_E, м/с) к максимальной скорости потока в фазу поздней диастолы ЛЖ (V_A, м/с).

2.3.6. Ультразвуковое триплексное сканирование артерий нижних конечностей

Пациентам, включенным в исследование, выполнялось УЗТС артерий нижних конечностей на аппарате Phillips Epiq 5 с использованием линейного датчика с частотой 3-12 Гц и конвексного датчика с частотой 1-5 Гц. Во время исследования в продольной и поперечной проекциях оценивалась структура, локализация, протяженность АСБ, ТКИМ и степень стенозирования просвета сосуда. Оценка степени стенозирования проводилась с использованием триплексной комбинации В-, ЦДК-режимов и импульсно-волнового доплера. Степень стенозирования (S, %) рассчитывали по формуле: $S = (D_1 - D_2 / D_1) \times 100\%$, где D₁ – истинный диаметр сосуда, D₂ – проходимый диаметр стенозированного сосуда, свободный от АСБ.

Гемодинамически значимыми считали стенозы артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ [22]. При спектральной доплерографии оценивали ламинарность и тип кровотока.

По данным УЗТС, больные без АСБ и стенозов были распределены в 3-ю группу. В зависимости от наличия клинических проявлений в виде ПХ и результатов УЗТС, пациенты относились к 1-й и 2-й группам соответственно.

2.3.7. Ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Пациентам выполнялось УЗТС брахиоцефальных артерий на аппарате Phillips Epiq 5 с использованием линейного датчика с частотой 3-12 Гц. В продольной и поперечной проекциях оценивалась структура, локализация, протяженность АСБ, ТКИМ и степень стенозирования просвета брахиоцефальных артерий.

При выполнении УЗТС брахиоцефальных артерий у всех пациентов, включенных в исследование, не было выявлено значимых отличий в степени стенозирования и ТКИМ ($p > 0,05$).

2.3.8. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку исследуемых данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, США), Statistica 10.0 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, США). Для выбора метода проведения сравнительного анализа первоначально каждая выборка проверялась на нормальность (то есть на подчинение нормальному закону распределения (НЗР)). Так как объемы исследуемых выборок были меньше 50 ($n_1=46$, $n_2=39$, $n_3=35$), то для проверки на нормальность использовали критерий Шапиро-Уилка. В случаях, когда у коэффициента Шапиро-Уилка уровень значимости $p \geq 0,05$, принимали нулевую гипотезу, которая говорила о том, что выборка подчиняется НЗР, в противном случае делали вывод о том, что выборка не подчиняется НЗР.

Для выборок, которые подчиняются НЗР, данные представлены в форме доверительного интервала $M \pm SD$ (M – среднее значение (математическое ожидание), SD - стандартное отклонение), а для выборок, которые не подчиняются НЗР, описательные данные представлены в виде медианы и квартилей 25% и 75% $Me [Q1; Q3]$.

Сравнительный анализ для определения статистически значимых различий количественных данных проводили при помощи параметрических (t-критерий Стьюдента, метода ANOVA) и непараметрических (Манна-Уитни, Краскела-Уолиса) критериев. Считали, что при $p < 0,05$ имеются статистически значимые различия. При одновременном сравнении всех групп использовали последующий попарный апостериорный анализ с поправкой Бонферрони: за критический уровень значимости различий принимали $p = 0,05/3 = 0,017$.

Сравнительный анализ категориальных данных проводили при помощи критериев Фишера и χ^2 -Пирсона. Считали, что при $p < 0,05$ имеются статистически значимые различия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

Общеизвестно, что СМАД является значимым методом диагностики АГ, в том числе, маскированной АГ, позволяющим выявлять особенности течения заболевания, оценивать эффективность антигипертензивной терапии. Преимуществом данного метода является высокая прогностическая ценность в отношении сердечно-сосудистых событий и поражения органов-мишеней, в сравнении с офисным АД, возможность ночных измерений, определение дополнительных параметров, таких как ВАД, СИ и индексы «нагрузки давлением». В многочисленных исследованиях подробно изучены показатели СМАД у пациентов с АГ, в том числе, при наличии сопутствующих заболеваний. Вместе с тем особенности показателей СМАД у больных с сочетанием АГ и ААНК остаются недостаточно изученными. В связи с этим, в работе проведен сравнительный анализ параметров СМАД у больных АГ в зависимости от наличия и выраженности ААНК.

Пациенты всех групп получали антигипертензивную терапию, включавшую ИАПФ, БРА, БМКК, β -адреноблокаторы, диуретики. Частота назначения различных классов препаратов в группах пациентов существенно не отличалась. Однако установлено, что пациенты с АГ и сопутствующим ААНК реже принимали БРА, чем пациенты с АГ без ААНК ($p < 0,05$). Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, целевые значения АД достигнуты не были у пациентов всех групп. При офисном измерении АД все пациенты были сопоставимы по достигнутой степени АГ и статистически значимо не отличались (таблица 6). В 1-й группе в 22% случаев значения АД соответствовали 1 степени АГ, в 39% – 2 степени и в 39% – 3 степени АГ; во 2-й группе в 31% случаев – 1 степени, в 36% – 2 степени и в 33% – 3 степени АГ; у пациентов с АГ без ААНК в

34% случаев регистрировались показатели АД, соответствующие 1 степени АГ, в 34% – 2 степени и в 32% – 3 степени АГ.

Таблица 6

Сравнительная характеристика офисных значений АД у пациентов исследуемых групп

Группы	1 группа	2 группа	3 группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{mg}
Офисное САД, мм рт. ст.	170 [160;182]	168 [154;180]	167 [154;180]	0,3	0,3	0,94	0,52
Офисное ДАД, мм рт. ст.	102,5 [91;115]	106 [92,5;116]	96 [85;117]	0,9	0,4	0,7	0,4

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между 1 и 2 группами, p_{2-3} – значимость различий между 2 и 3 группами, p_{1-3} – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

3.1.1 Оценка показателей систолического и диастолического артериального давления

Основные параметры САД по данным СМАД представлены в таблице 7.

При сравнительном анализе не было выявлено значимых отличий в показателях САД сутки (мм рт. ст.) у пациентов 2-й группы в сравнении с больными 1-й и 3-й групп, однако, отмечалась тенденция к регистрации более низких значений в сравнении с пациентами с АГ и выраженным ААНК ($p=0,06$). У пациентов 1-й группы значения превышали нормальный диапазон для показателя САД (24 часа - 130 мм рт. ст.), причем различия показателей при сравнении 1-й и 3-й групп были статистически значимы ($p=0,001$) (рисунок 5).

Анализ результатов САД день (мм рт. ст.) свидетельствует о том, что у пациентов трех групп показатели САД в дневные часы относятся к категории «нормальное АД». Однако выявлены статистически значимые различия при сравнении значений САД день (мм рт. ст.) между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,01$), и между пациентами 1-й и 3-й групп ($p=0,001$) (рисунок 5).

Сравнительная характеристика параметров САД у пациентов исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
САД сутки, мм рт. ст.	134 [123;144]	125 [115;137]	121 [113;127]	0,06	0,1	0,001	0,01
Вариабельность САД сутки, мм рт. ст.	16 [13;17]	14 [12;16]	13 [11;16]	0,1	0,1	0,005	0,03
САД день, мм рт. ст.	134,5 [126;145]	126 [113;136]	121 [113;129]	0,01	0,08	0,001	0,01
Вариабельность САД день, мм рт. ст.	15,5 [12;18]	14 [11;16]	12 [10;15]	0,07	0,1	0,005	0,03
САД ночь, мм рт. ст.	129,5 [120;147]	122,5 [111;133]	113 [109;129]	0,05	0,2	0,001	0,01
Вариабельность САД ночь, мм рт. ст.	11 [9;14]	11 [11;16]	10 [8;12]	0,1	0,2	0,03	0,03

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

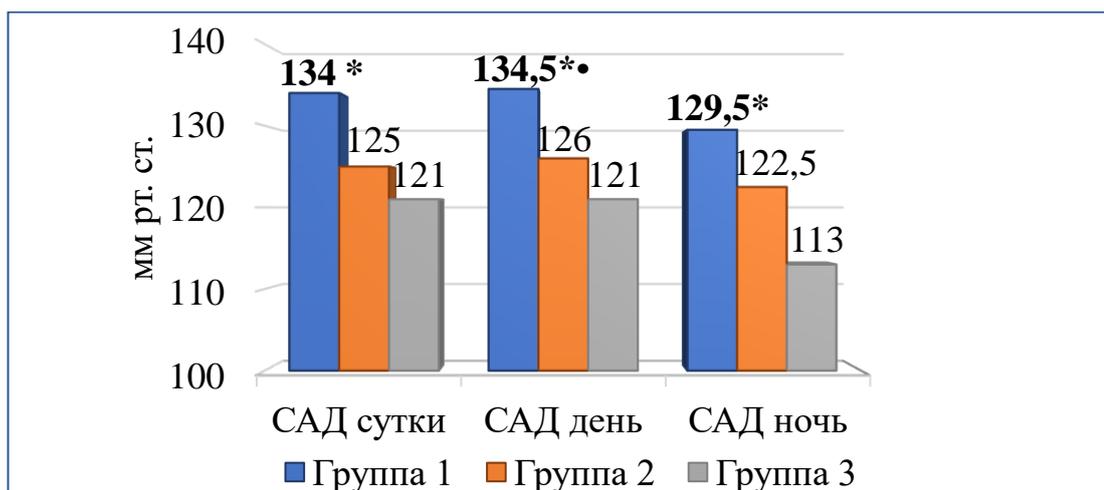


Рисунок 5. Сравнительная характеристика показателей САД (мм рт. ст.) (сутки, день, ночь) у пациентов исследуемых групп

Примечание: • – p=0,01 в сравнении с 2-й группой, * – p=0,001 в сравнении с 3-й группой,

При статистическом анализе показателей САД в ночные часы были выявлены повышенные значения у пациентов 1-й и 2-й групп (129,5 [120;147] мм рт. ст. и 122,5 [111;133] мм рт. ст. соответственно). Согласно рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии, повышение САД ≥ 120 мм рт. ст. в ночные часы является диагностическим порогом для гипертензии [66]. Статистически значимые различия отмечены между пациентами 1-й и 3-й групп ($p=0,001$), обращено внимание на отчетливую тенденцию к более высокому САД в ночное время у пациентов 1-й группы по сравнению с 2-й ($p=0,05$) (рисунок 5). Сравнительный анализ полученных данных позволил судить о более высоком САД в ночное время у пациентов с клинически манифестированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей.

При анализе показателей среднесуточной вариабельности САД, а также вариабельности САД в дневные часы были выявлены повышенные значения у пациентов 1-й группы, которые статистически значимо отличались от значений в 3-й группе ($p=0,005$) (таблица 7, рисунок 6). При этом у пациентов 2-й и 3-й групп вариабельность САД за сутки и в дневной период была физиологической.

Вариабельность САД в ночное время у пациентов трех групп была в пределах нормы, при этом более высокие значения наблюдались у пациентов с клинически выраженным ААНК по сравнению с пациентами 3-й группы, имеющими АГ без сопутствующего ААНК ($p=0,03$) (рисунок 6).

Общеизвестно, что высокая ВАД является фактором риска развития ССО [14, 29]. Выявленная высокая среднесуточная и дневная ВАД у пациентов с АГ и выраженным ААНК позволяет судить о более высоком риске сердечно-сосудистых событий у данной категории больных.

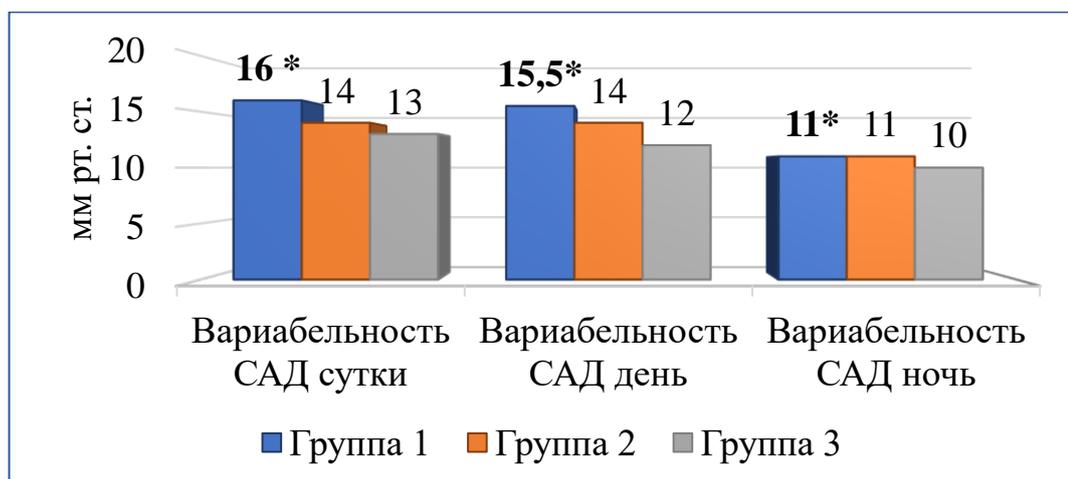


Рисунок 6. Сравнительная характеристика показателей среднесуточной, дневной и ночной вариабельности САД (мм рт. ст.) у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Роль повышенного АД в развитии атеросклероза различных локализаций сосудистого русла доказана в многочисленных исследованиях [11, 158, 203]. Согласно полученным результатам, наиболее значимые изменения САД были выявлены у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК по сравнению с пациентами с АГ без ААНК (рисунок 7). Не было выявлено значимых отличий между пациентами с АГ и бессимптомным ААНК и больными АГ без сопутствующего ААНК, однако установлена тенденция к более высоким значениям САД в дневные часы. Вместе с тем при анализе показателей САД у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности было выявлено, что для пациентов 1-й группы характерны более высокие показатели дневного САД, при этом значения среднесуточного и ночного САД, а также вариабельности САД за все временные промежутки значимо не отличались. Кроме того, отмечалась тенденция к регистрации более высоких среднесуточных значений САД у пациентов 1-й группы, которые превышали верхнюю границу нормы для САД 24 часа (>130 мм рт. ст.). Развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса у пациентов с АГ и периферическим атеросклерозом может быть обусловлено повреждающим действием повышенного АД на эндотелий сосудистой стенки, в то же время наличие атеросклеротического поражения приводит к повышению ОПСС, и как следствие, еще большему повышению АД.

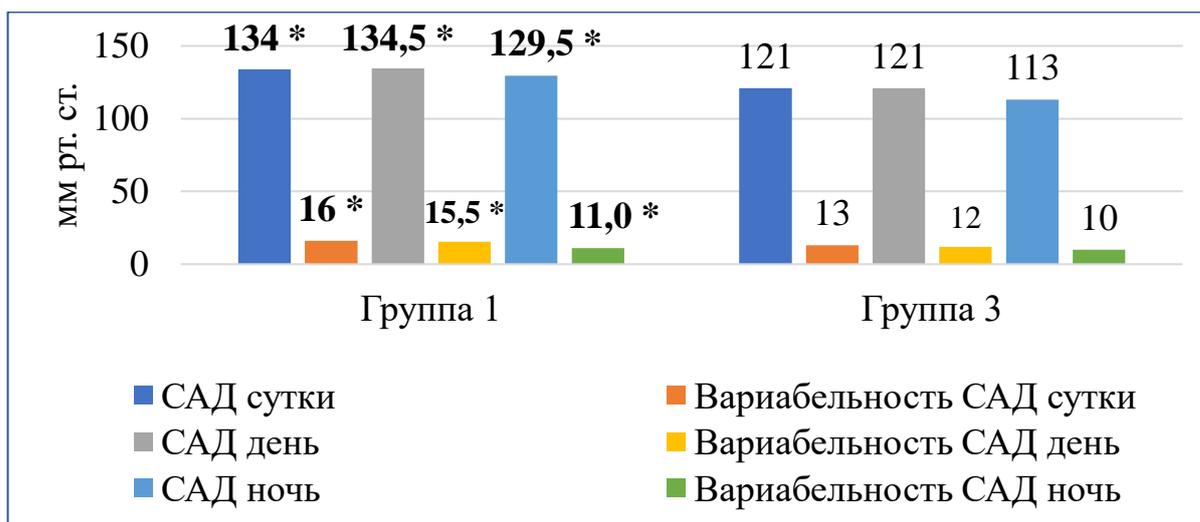


Рисунок 7. Сравнительный анализ показателей САД у пациентов 1-й и 3-й групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

В таблице 8 представлены основные параметры ДАД по данным СМАД.

Таблица 8

Сравнительная характеристика параметров ДАД у пациентов исследуемых групп

Параметры \ Группы	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
ДАД сутки, мм рт. ст.	72 [68;79]	78 [74;85]	71 [67;78]	0,001	0,02	0,9	0,02
Вариабельность ДАД сутки, мм рт. ст.	11 [9;13]	11 [10;13]	11 [9;13]	0,3	0,4	0,7	0,4
ДАД день, мм рт. ст.	73 [69;78]	79 [73;86,5]	72 [67;79]	0,002	0,02	0,7	0,002
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст.	11 [9;13]	10,5 [9,5;12,5]	10 [9;13]	0,95	0,7	0,7	0,85
ДАД ночь, мм рт. ст.	70,5 [62;76]	74,5 [65,5;81]	70 [62;76]	0,1	0,1	0,9	0,2
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст.	9 [7;11]	9 [8;11]	9 [7;10]	0,7	0,8	0,6	0,7

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между 1 и 2 группами, p_{2-3} – значимость различий между 2 и 3 группами, p_{1-3} – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Результаты среднесуточного ДАД (мм рт. ст.) и ДАД день (мм рт. ст.) свидетельствуют о том, что у всех исследуемых показатели ДАД относятся к категории «нормальное ДАД» [65], что обусловлено, по-видимому, влиянием проводимой антигипертензивной терапии.

Статистически значимые различия показателей ДАД сутки (мм рт. ст.) и ДАД день (мм рт. ст.) были между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,001$ и $p=0,002$), между пациентами 2-й и 3-й групп ($p=0,02$) (рисунок 8).

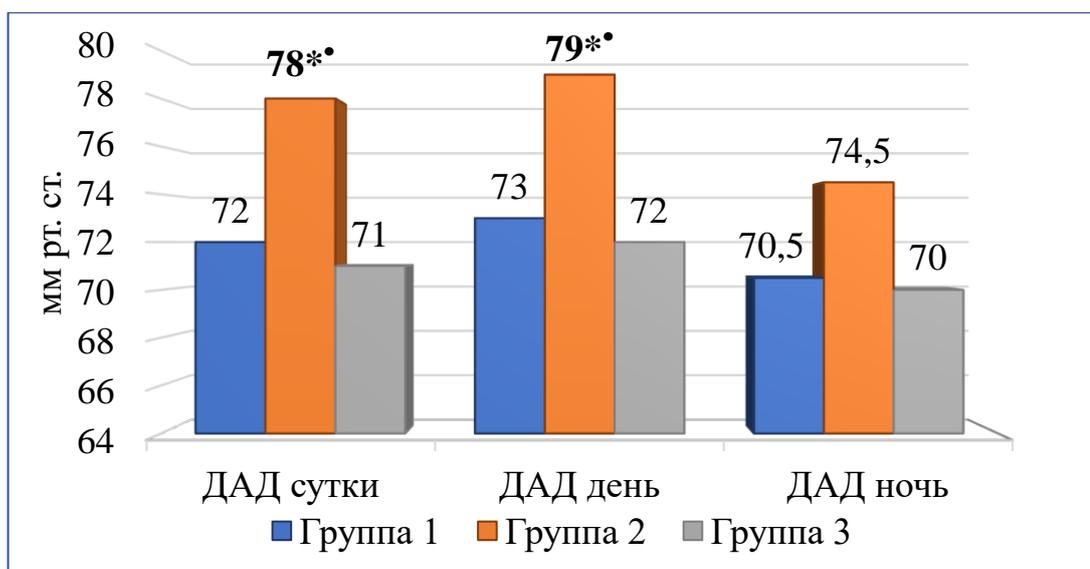


Рисунок 8. Сравнительный анализ показателей среднесуточного, дневного и ночного ДАД (мм рт. ст.) у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с 1-й группой, • – $p<0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Показатели ДАД ночь у пациентов 1-й и 3-й групп были в пределах нормы. Пациенты 2-й группы имели ДАД в ночное время, характеризующееся как повышенное АД. Однако полученные различия между группами были статистически не значимы.

Вариабельность показателей ДАД сутки, ДАД день, ДАД ночь у пациентов трех групп была в пределах физиологической нормы. Значимых различий между группами не выявлено.

Известно, что значение ДАД определяется проходимость прекапиллярного звена сосудистого русла, тонусом артерий эластического и мышечно-

эластического типа, ЧСС. Более высокие значения ДАД сутки и ДАД день у пациентов 2-й группы с АГ и бессимптомным ААНК, возможно, обусловлены повышением сопротивления прекапилляров и повышением тонуса артериальной стенки. Однако, при наличии выраженного атеросклеротического процесса, жесткая сосудистая стенка не способна выполнять свою демпфирующую функцию, приводя к увеличению скорости пульсовой волны и смещению её в фазу поздней систолы, тем самым уменьшая ДАД, что подтверждается результатами проведенного исследования. Так, у пациентов 1-й группы с АГ и клинически манифестированным ААНК выявлялись более низкие значения ДАД сутки и ДАД день, по сравнению с пациентами с АГ и бессимптомным периферическим атеросклерозом.

3.1.2 Оценка показателей пульсового артериального давления, индексов нагрузки давлением и суточного индекса

Основные параметры ПАД по данным СМАД у пациентов трех групп представлены в таблице 9.

Статистически значимо более высокие значения ПАД за все временные промежутки были выявлены у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп (рисунок 9).

Согласно современным рекомендациям по АГ, ПАД ≥ 60 мм рт. ст. рассматривается как фактор риска коронарного атеросклероза, гипертрофии миокарда ЛЖ, ССО, в том числе ИМ и инсульта [5, 63, 66]. Следует отметить, что уровень среднесуточного и ночного ПАД у пациентов 1-й группы превышал нормальные значения (≥ 60 мм рт. ст.), а значит пациенты этой группы имеют более высокий риск ССО как в сравнении с больными АГ и бессимптомным атеросклерозом периферических артерий, так и в сравнении с больными АГ без ААНК.

Сравнительная характеристика параметров ПАД у пациентов исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
ПАД сутки, мм рт. ст.	60 [53;70]	46,5 [39;52,5]	48 [38;57]	0,001	0,98	0,001	0,01
Вариабельность ПАД сутки, мм рт. ст.	11 [9;15]	9 [7;10]	9 [7;11]	0,001	0,7	0,001	0,01
ПАД день, мм рт. ст.	58 [52;70]	46 [38;52]	47 [37;54]	0,001	0,96	0,001	0,03
Вариабельность ПАД день, мм рт. ст.	11 [9;15]	9 [6;10]	8 [7;11]	0,001	0,76	0,008	0,01
ПАД ночь, мм рт. ст.	62 [54;69]	49 [39,5;57]	46 [41;59]	0,001	0,75	0,001	0,02
Вариабельность ПАД ночь, мм рт. ст.	9 [7;12]	6,5 [6;8,5]	6 [5;7]	0,007	0,2	0,001	0,03

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

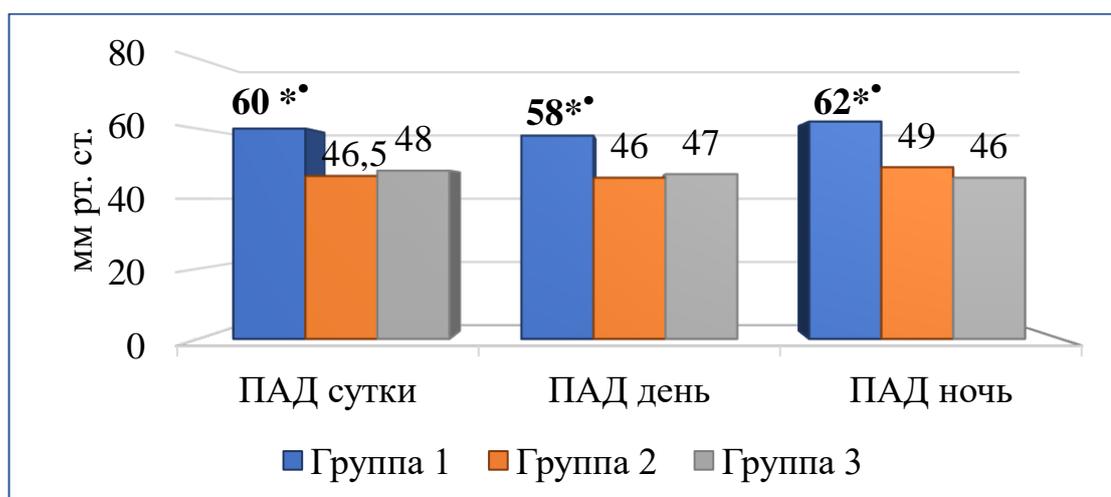


Рисунок 9. Сравнительный анализ показателей среднесуточного, дневного и ночного ПАД (мм рт. ст.) у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – p=0,001 - сравнение с 2-й группой, • – p=0,001 - с 3-й группой.

В таблице 10 представлена характеристика значений индексов нагрузки давлением - индекса времени (ИВ) САД и ДАД, индекса площади (ИП) САД и ДАД, нормированного индекса площади (ИПН) САД и ДАД.

Таблица 10

Сравнительная характеристика индексов нагрузки давлением у пациентов исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
ИВ САД день, %	37 [15;60]	36 [10,5;66]	18 [4;54]	0,86	0,1	0,1	0,1
ИВ ДАД день, %	3 [1;13]	10,5 [2,5;25]	4 [0;13]	0,01	0,02	0,68	0,01
ИВ САД ночь, %	69,5 [30;98]	71,5 [27,5;97]	66 [13;85]	0,83	0,31	0,46	0,47
ИВ ДАД ночь, %	41 [11,5;72]	22,5 [3;62]	12 [0;57]	0,12	0,06	0,67	0,15
ИП САД, мм рт. ст./час	130 [47;234]	78 [32;105]	34 [16;74]	0,074	0,069	0,001	0,001
ИП ДАД, мм рт. ст./час	16,5 [4;49]	36 [14;37]	14 [7;37]	0,009	0,012	1	0,004
ИПН САД, мм рт. ст.	5,5 [2;10]	3 [1;8,5]	3 [1;6]	0,129	1	0,039	0,027
ИПН ДАД, мм. рт. ст.	1 [0;3]	2 [1;4,5]	1 [0;2]	0,002	0,058	1	0,003

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Оценка ИВ САД (%) день (процента времени, в течение которого САД превышает пороговый уровень) по группам свидетельствует о том, что пациенты 1-й и 2-й групп имеют повышенные значения (более 20%) по сравнению с пациентами, не имеющими сопутствующего атеросклероза нижних конечностей, однако выявленные различия не являются статистически значимыми.

Оценка ИВ ДАД (%) день свидетельствует о статистически значимо более высоком значении данного показателя у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й ($p=0,01$) и 3-й ($p=0,02$) группами.

Известно, что значения ИВ ДАД коррелируют с показателями ДАД: при ДАД от 70 до 85 мм рт. ст. коэффициент корреляции (r) составляет 0,65; при ДАД 85-95 мм рт. ст., $r=0,96$; при ДАД более 100 мм рт. ст. ИВ ДАД стремится к 100%, что делает показатель неинформативным [61]. Согласно полученным данным, показатели ДАД сутки и ДАД день у пациентов 2-й группы были наиболее высокими, а соответственно у этих пациентов выявлены и более высокие значения ИВ ДАД день (%) как по сравнению с показателями в 1-й, так и в 3-й группах.

Анализ ИВ АД в ночное время, свидетельствует о повышении как показателей ИВ САД (%), так и показателей ИВ ДАД (%) по сравнению с нормой у пациентов всех трех групп. Различия между группами не были статистически значимыми, однако, выявленные изменения свидетельствуют о «нагрузке давлением» у больных АГ всех групп, а следовательно, о риске развития ССО.

Установлены статистически значимые прямые корреляционные связи ДАД день с ИВ ДАД день ($r=0,77$, $p=0,000001$), а также ДАД ночь с ИВ ДАД ночь ($r=0,83$, $p=0,00001$) у пациентов 2-й группы с АГ и бессимптомным ААНК (рисунок 10 и 11). Все выявленные корреляции имели высокую силу связи по шкале Чеддока.

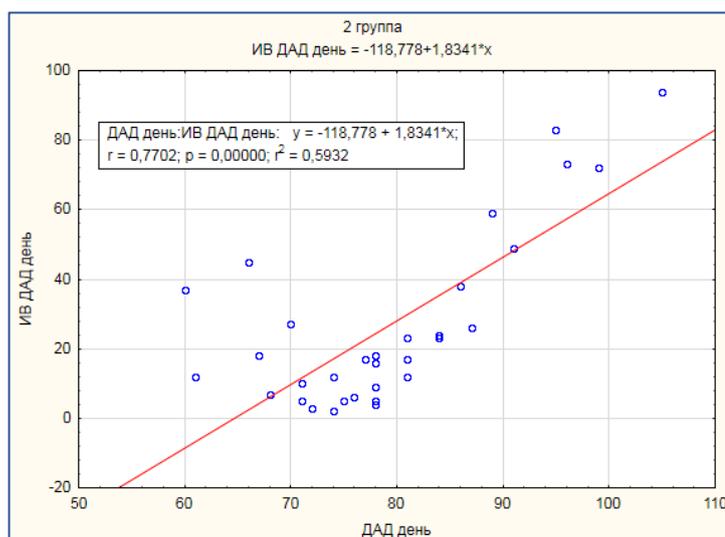


Рисунок 10. Взаимосвязь показателей ДАД день (мм рт. ст.) и ИВ ДАД день (%) у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК

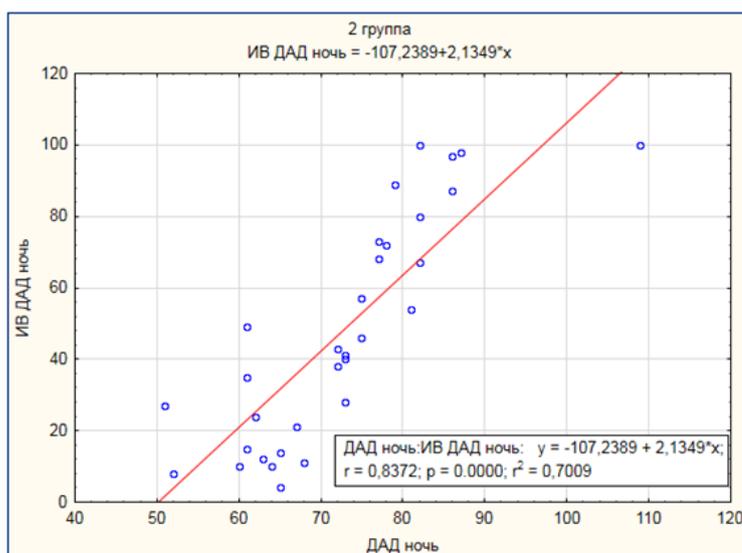


Рисунок 11. Взаимосвязь показателей ДАД ночь (мм рт. ст.) и ИБ ДАД ночь (%) у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК

Значимым показателем, характеризующим «нагрузку давлением», является ИП САД и ДАД. Величина ИП (мм рт. ст./час) зависит от степени, длительности повышения АД и времени анализа. В настоящее время не разработано общепринятых нормативных значений ИП, однако данный показатель считается более чувствительным и информативным при высоких величинах АД в сравнении с ИВ.

Оценка ИП САД (мм рт. ст./час) свидетельствует о статистически значимо ($p=0,001$) более высоком значении данного показателя у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК (1-й группы) в сравнении с пациентами с АГ без периферического атеросклероза (3-й группы) (рисунок 12). Отличия между пациентами 1-й и 2-й, 2-й и 3-й групп не являются статистически значимыми, но выявленная тенденция свидетельствует о более высоких значениях ИП САД у пациентов с сочетанием АГ и ААНК, не зависимо от клинических проявлений периферического атеросклероза. Вместе с тем более высокие значения ИП САД у пациентов 1-й группы указывают на бóльшую длительность превышения АД пороговых значений при наличии сопутствующего выраженного ААНК, следовательно, более сильную нагрузку повышенным САД на «органы-мишени».

При анализе ИП ДАД (мм рт. ст./час) установлено, что наибольшее значение показателя регистрировалось у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами

1-й ($p=0,009$) и 3-й ($p=0,012$) групп (рисунок 12). Более высокие значения ДАД, ИВ ДАД и ИП ДАД у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК, по-видимому, обусловлены повышением тонуса артериальной стенки и увеличением сосудистого сопротивления на фоне развития ААНК, при этом более низкие значения у пациентов 1-й группы позволяют судить о том, что по мере прогрессирования периферического атеросклероза наблюдается снижение ДАД.

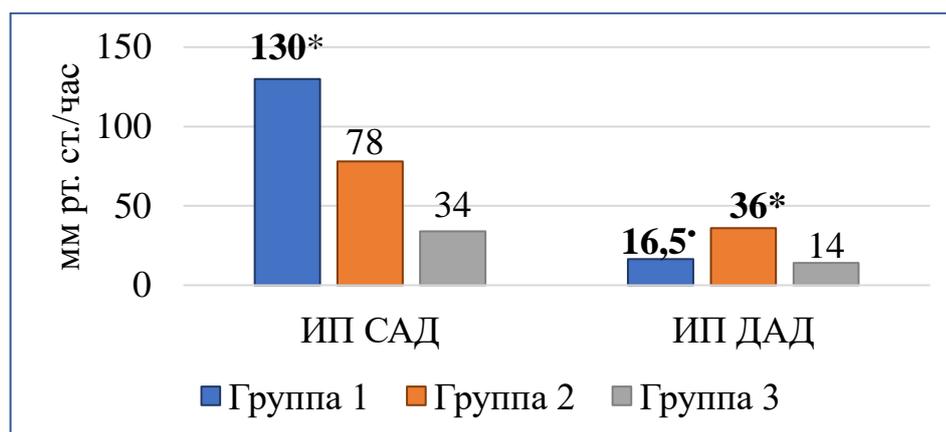


Рисунок 12. Сравнительная характеристика ИП САД и ДАД у пациентов исследуемых групп

Примечание: • – $p<0,05$ в сравнении с 2-й группой, * – $p<0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Как известно, показатель ИП зависит от времени анализа, чувствителен к погрешностям в определении периода сна и бодрствования [51]. Ложное увеличение времени сна на один час влечет за собой повышение ИП САД в ночные часы на 22,3%. В связи с этим, был предложен нормированный индекс площади (ИПН), который рассчитывается как отношение ИП ко времени анализа.

Оценка полученных данных выявила бóльшее значение ИПН САД (мм рт. ст.) у пациентов 1-й группы по сравнению с таковым у пациентов 3-й группы ($p=0,039$) (рисунок 13), что, по-видимому, обусловлено влиянием атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у больных АГ. ИПН ДАД (мм рт. ст.) имел более высокое значение у пациентов 2-й группы (с АГ и бессимптомным ААНК) по сравнению с показателем в 1-й группе ($p=0,002$) (рисунок 13).

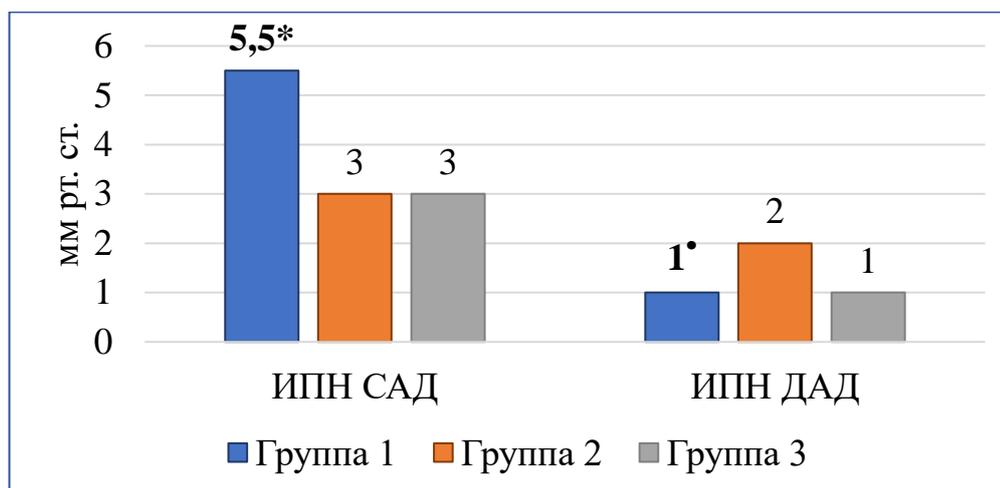


Рисунок 13. Сравнительная характеристика ИПН САД и ДАД у пациентов исследуемых групп

Примечание: • - $p=0,002$ в сравнении с 2-й группой, * - $p=0,039$ в сравнении с 3-й группой.

Особый интерес представляет изучение суточного ритма АД у пациентов с АГ и ААНК. СИ менее 10% является важным прогностическим фактором развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [125], еще больший риск ССО имеют больные с суточным профилем по типу «найт-пикер» [154]. В таблице 11 представлено распределение пациентов согласно СИ САД в каждой группе.

Таблица 11

Распределение пациентов с учетом СИ САД в исследуемых группах

СИ	Группа	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
					p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Диппер абс. (%)		7 (15,2%)	15 (38,5%)	15 (42,8%)	0,045	0,7	0,016	0,013
Нон-диппер абс. (%)		19 (41,3%)	14 (35,9%)	10 (28,6%)	0,6	0,23	0,23	0,4
Овер-диппер абс. (%)		1 (2,2%)	1 (2,5%)	1 (2,9%)	0,9	0,8	0,9	0,9
Найт-пикер абс. (%)		19 (41,3%)	9 (23,1%)	9 (25,7%)	0,045	0,79	0,14	0,03

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между 1 и 2 группами, p_{2-3} – между 2 и 3 группами, p_{1-3} – между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

При анализе СИ по САД статистически значимо большее количество больных с нормальным суточным ритмом АД было во 2-й (38,5%) и 3-й (42,8%) группах в сравнении с 1-й (15,2%) ($p=0,045$ и $p=0,016$ соответственно). Наибольшее число пациентов с патологическими значениями СИ по типу «нон-диппер» было выявлено среди больных АГ и клинически манифестированным ААНК (41,3%), полученные различия не были статистически значимыми. В 1-й группе чаще встречались пациенты с суточным ритмом по типу «найт-пикер» (41,3%), что свидетельствует о том, что наличие выраженных атеросклеротических изменений в артериях нижних конечностей способствует развитию ночной гипертензии, т.е. более высоким значениям АД в ночные часы.

Распределение пациентов по типу суточного ритма САД представлено на рисунке 14.

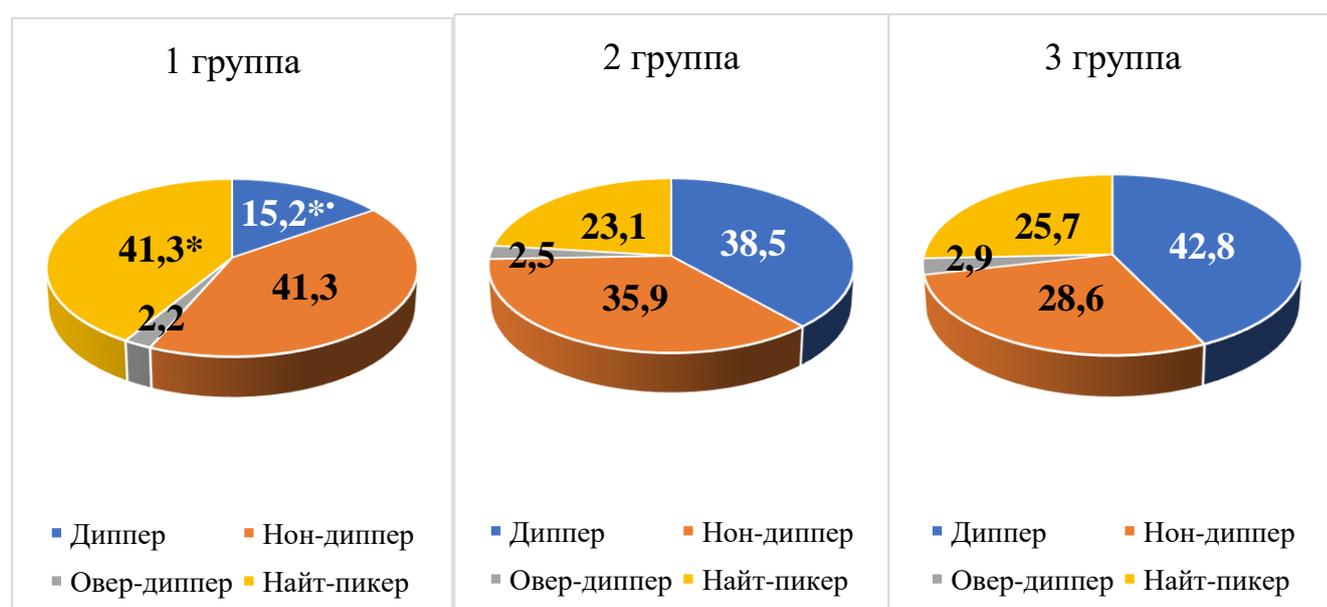


Рисунок 14. Распределение пациентов по типу суточного ритма САД

Примечание: * - $p=0,045$ в сравнении с 2-й группой, • – $p=0,016$ в сравнении с 3-й группой.

В таблице 12 представлено распределение пациентов согласно СИ ДАД в каждой группе.

Распределение пациентов с учетом СИ ДАД в исследуемых группах

СИ \ Группа	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
Диппер абс. (%)	12 (26,1%)	18 (46,2%)	12 (34,3%)	0,054	0,3	0,42	0,15
Нон-диппер абс. (%)	23 (50%)	7 (17,9%)	14 (40%)	0,003	0,036	0,37	0,009
Овер-диппер абс. (%)	2 (4,3%)	2 (5,1%)	2 (5,7%)	0,86	0,9	0,7	0,96
Найт-пикер абс. (%)	9 (19,6%)	12 (30,8%)	7 (20%)	0,23	0,29	0,96	0,41

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

При анализе СИ по ДАД, статистически значимо меньшее количество больных с патологическими значениями СИ по типу «нон-диппер» было выявлено у больных АГ и бессимптомным атеросклерозом (17,9%) в сравнении с 3-й группой (40%) (p=0,036). При оценке СИ по ДАД пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности было выявлено, что у большего количества пациентов 2-й группы выявлен нормальный тип суточного ритма «диппер» (46,2%), вместе с тем у трети пациентов был выявлен патологический тип суточного ритма «найт-пикер» (30,8%), у 17,9% - «нон-диппер», что позволяет судить об особенностях суточного ритма АД у больных АГ и бессимптомным течением ААНК. У пациентов 1-й группы реже встречались случаи нормального снижения ДАД в ночное время - «диппер» (26,1%), и статистически значимо большее количество с патологическим типом СИ «нон-диппер» (50%) в сравнении с больными АГ и бессимптомным течением ААНК. Анализируя показатели СИ по ДАД у пациентов 1-й группы необходимо учитывать исходно низкие значения ДАД в дневные часы, которые статистически значимо отличаются от показателей во 2-й группе, что объясняет

высокий процент «нон-дипперов» и носит условный характер. Аналогичный характер изменений показателей СИ по ДАД отмечается и у пациентов 3-й группы, у которых также исходно регистрировались низкие значения ДАД в дневное время.

Распределение пациентов по типу суточного ритма ДАД представлено на рисунке 15.

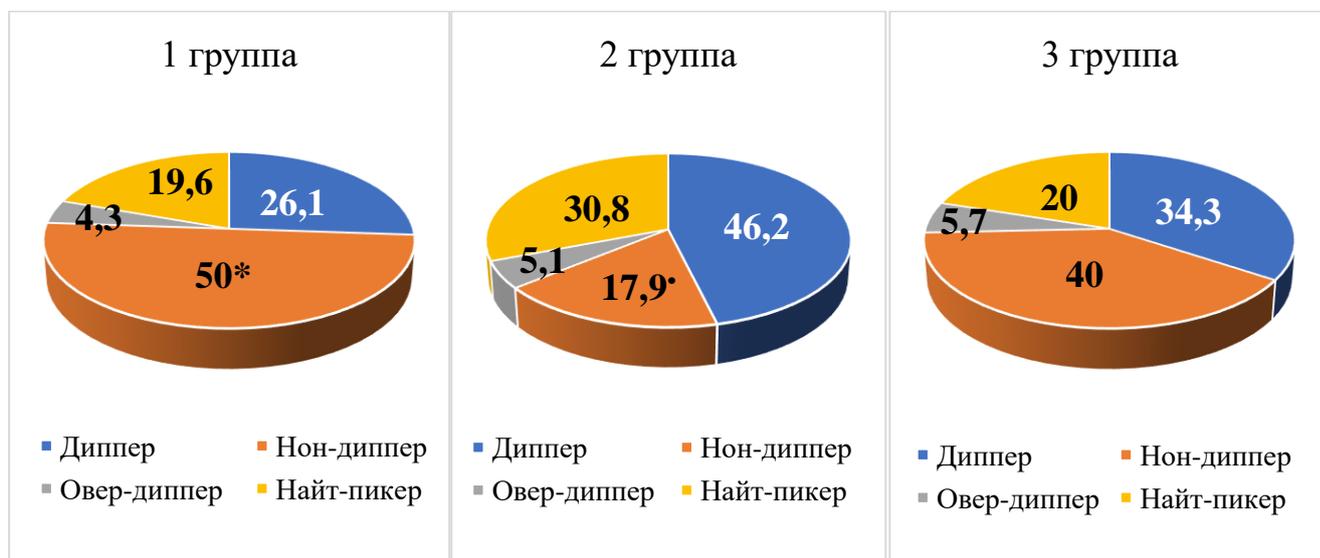


Рисунок 15. Распределение пациентов по типу суточного ритма ДАД

Примечание: * – $p=0,003$ в сравнении с 2-й группой, • – $p=0,036$ в сравнении с 3-й группой.

Таким образом, при проведении СМАД у пациентов исследуемых групп установлено, что больные с АГ и клинически манифестированным ААНК имеют более высокие среднесуточные, дневные и ночные значения САД, что, по-видимому, обусловлено нарушением транспортной и демпфирующей функций артериальной системы на фоне выраженного атеросклеротического поражения, которое, как известно, является предиктором развития ГЛЖ, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [30, 56, 81]. Кроме того, более высокая вариабельность САД у пациентов 1-й группы свидетельствует о наличии дополнительного фактора риска ССО у пациентов с АГ при сочетании с выраженным ААНК.

Более высокие значения среднесуточного ДАД и ДАД в дневные часы у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК в сравнении с пациентами без периферического атеросклероза, очевидно, обусловлены повышением ОПСС,

которое, в свою очередь, зависит от тонуса артериол, жесткости сосудов эластического типа, реологии крови. Вместе с тем у пациентов с клинически манифестированным ААНК регистрировались более низкие значения ДАД по сравнению с значениями у больных с бессимптомным ААНК, что, по-видимому, обусловлено нарушением амортизирующей функции аорты и смещением отраженной пульсовой волны из диастолы в период поздней систолы при выраженном атеросклеротическом процессе.

Наиболее высокие значения ПАД, зарегистрированные у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, указывают на наличие высокого ССР у данной категории больных.

Проведенный анализ индексов гипертонической нагрузки продемонстрировал, что для пациентов с АГ и сопутствующим ААНК характерно не только повышение абсолютных значений АД, но и увеличение его длительности относительно пороговых значений, что является дополнительным фактором риска развития ССО.

При оценке СИ установлено, что у пациентов с АГ и выраженным периферическим атеросклерозом (1-й группы) по сравнению с пациентами с АГ без сопутствующего ААНК (3-й группы) в 2,8 раза реже определялся нормальный тип ночного снижения САД (15,2% против 42,8%, $p=0,016$). При сравнении с больными АГ с бессимптомным ААНК (2-й группы) у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК (1-й группы) в 2,5 раза реже определялось нормальное снижение САД в ночное время (15,2% против 38,5%, $p=0,045$) и в 1,8 раз чаще повышение САД в ночные часы (41,3% против 23,1%, $p=0,045$), что свидетельствует о более выраженных изменениях суточного ритма АД у пациентов с АГ при прогрессировании сопутствующего периферического атеросклероза.

Резюмируя вышеизложенное, к особенностям суточного профиля АД у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК по сравнению с пациентами с АГ без сопутствующего ААНК следует отнести значимо более высокие среднесуточные и дневные значения ДАД, и, как следствие, более высокие показатели ИВ ДАД в

дневной период и ИП ДАД, что характеризует влияние периферического атеросклероза на данном этапе его развития на течение АГ.

Особенностями суточного профиля АД у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК по сравнению с больными АГ и бессимптомным ААНК являются: более высокие значения дневного САД, а также тенденция к регистрации более высоких показателей среднесуточного и ночного САД, дневной вариабельности САД, статистически значимо более высокие показатели ПАД и вариабельности ПАД за все временные промежутки, значимо более низкие значения среднесуточного и дневного ДАД и более низкие индексы «нагрузки давлением» по ДАД (ИВ ДАД в дневной период, ИП ДАД и ИПН ДАД). Кроме того, реже встречался нормальный тип суточного ритма по САД «диппер», значимо у большего количества больных выявлялось повышение САД в ночные часы («найт-пикер»).

Выявленные особенности позволяют сделать вывод о значительном влиянии выраженного периферического атеросклероза на течение АГ, более высоком риске поражения «органов-мишеней» и повышении ССР.

3.2 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ С БЕССИМПТОМНЫМ И МАНИФЕСТИРОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В настоящее время, огромное внимание уделяется роли ЦАД в развитии ССЗ и смертности. Известно, что значения ЦАД являются более достоверными показателями, характеризующими риск развития кардиоваскулярной патологии в сравнении с измерениями АД в плечевой артерии [28, 57]. Крупный мета-анализ 11 исследований позволил установить, что ЦАД характеризуется большой прогностической значимостью в отношении развития как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [176]. Согласно данным литературы, наиболее важными параметрами ЦАД для оценки ССР являются систолическое, диастолическое, пульсовое давление в аорте и ИА [94].

Уровень ЦАД зависит от давления ударной и отраженных волн. В свою очередь, снижение эластических свойств магистральных артерий приводит к увеличению скорости ударной волны, а сужение и вазоспазм периферических артерий - к раннему появлению отраженной волны, что приводит к повышению центрального САД, и как следствие, повышению нагрузки на миокард ЛЖ, и уменьшению центрального ДАД, что сопровождается снижением коронарной перфузии [28].

Общеизвестно, что в молодом возрасте различия между уровнем плечевого и центрального АД могут достигать более 20 мм рт. ст. за счет феномена амплификации пульсового давления, необходимого для адекватного кровоснабжения периферических органов и тканей. Оценка уровня ЦАД позволяет выявить особенную форму АГ – «ложную» изолированную систолическую АГ, характерную для высоких молодых мужчин, активно занимающихся спортом. Данный вид АГ характеризуется повышением периферического САД и

нормальными значениями ЦАД в результате выраженной амплификации пульсовой волны и не требует медикаментозной коррекции.

По мере увеличения жесткости магистральных артерий, увеличивается амплитуда отраженной волны, что приводит к повышению уровня ЦАД в сравнении с АД, измеренным на периферии.

Существующие инвазивные и неинвазивные методики оценки параметров ЦАД отличаются уровнем технической сложности, стоимостью и доступностью выполнения в традиционной клинической практике. Осциллометрический метод регистрации пульсовой волны на плечевой артерии позволяет с помощью применения передаточных функций зарегистрировать ЦАД. Данный метод реализован в приборе для СМАД ВРLab («Петр Телегин», г. Нижний Новгород). Применение технологии Vasotens позволяет оценивать такие параметры ЦАД, как центральное САД (САДао), центральное ДАД (ДАДао), центральное ПАД (ПАДао) и их вариабельность за все временные промежутки (сутки, день, ночь), индекс аугментации в аорте (АИХао), амплификацию пульсового давления (РРА), длительность периода изгнания ЛЖ (ED), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR).

Суточное мониторирование ЦАД позволяет оптимизировать подход к прогнозированию ССР, а также оценке поражения органов-мишеней. Особенности суточного профиля ЦАД описаны, в основном, у больных АГ с сопутствующими нарушениями углеводного обмена, метаболическим синдромом, гипотиреозом, ишемической болезнью мозга [36, 38, 45, 46]. Однако, параметры ЦАД у больных с сочетанием АГ и ААНК изучены недостаточно. В связи с вышеизложенным, в работе проведен анализ параметров ЦАД у больных АГ в зависимости от наличия и выраженности ААНК.

3.2.1 Анализ параметров центрального систолического, диастолического и пульсового артериального давления

В таблице 13 представлены основные параметры САДао по данным СМАД.

Таблица 13

Сравнительная характеристика параметров САДао у пациентов исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
САДао сутки, мм рт. ст.	123,5 [116;130]	125 [117;138]	120 [112;128]	0,6	0,04	0,2	0,04
Вариабельность САДао сутки, мм рт. ст.	14 [12;17]	14 [11;16]	13 [10;15]	0,5	0,1	0,04	0,045
САДао день, мм рт. ст.	124,5 [116;132]	125 [110;133]	120 [112;128]	0,5	0,08	0,2	0,4
Вариабельность САДао день, мм рт. ст.	14,5 [11;17]	14 [11;15]	11 [10;14]	0,3	0,1	0,03	0,04
САДао ночь, мм рт. ст.	121 [112;135]	122 [110;132]	114 [110;130]	0,7	0,2	0,3	0,5
Вариабельность САДао ночь, мм рт. ст.	11 [10;14]	11 [9;13]	10 [9;13]	0,4	0,2	0,09	0,3

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Полученные результаты суточного мониторинга ЦАД свидетельствуют о том, что у пациентов всех групп показатели среднесуточного САДао (мм рт. ст.) находятся в пределах референсных значений, впервые опубликованных в 2014 г. [181]. Так, в исследовании оценивались показатели центрального САД и амплификации в общей популяции людей без каких-либо заболеваний, в результате исследования были предложены референсные значения в зависимости от пола и возраста. Однако, согласно данным некоторых исследований, увеличение

среднесуточного САДао уже более 111 мм рт. ст. ассоциировано с бессимптомным поражением органов-мишеней [37].

Анализ показателей САДао сутки (мм рт. ст.) выявил, что у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК регистрируются статистически значимо более высокие значения САДао сутки в сравнении с пациентами с АГ без сопутствующего ААНК ($p=0,04$) (рисунок 16). Отличий между показателями 1-й и 3-й, а также 1-й и 2-й группами выявлено не было ($p>0,05$).

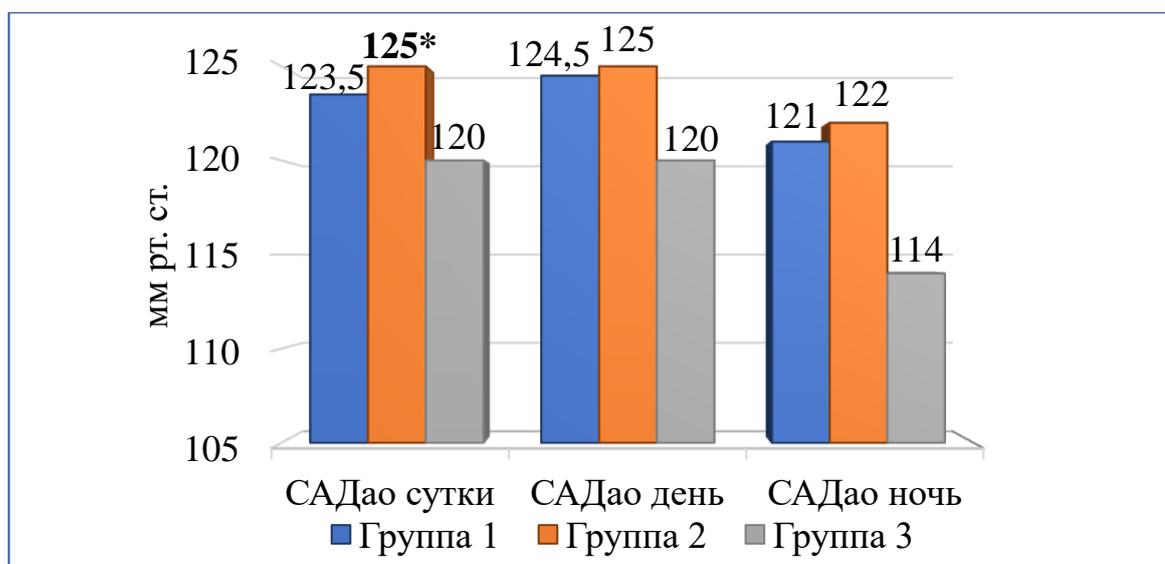


Рисунок 16. Сравнительная характеристика показателей САДао (мм рт. ст.) (сутки, день, ночь) у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с 3-й группой.

При статистическом анализе показателей САДао (мм рт. ст.) в дневные и ночные часы не было выявлено значимых отличий между группами, однако зарегистрирована отчетливая тенденция к более высокому значению САДао день у пациентов 2-й группы по сравнению с 3-й группой ($p=0,08$) (рисунок 16).

Анализ полученных данных позволяет считать, что наличие сопутствующего ААНК, даже при субклиническом его течении, у пациентов с АГ, ассоциировано с повышением среднесуточного САД в аорте в результате снижения упруго-эластических свойств магистральных артерий, а также увеличения ОПСС в результате уменьшения просвета артерий на фоне атеросклеротического поражения. Следует отметить, что статистически значимые отличия у пациентов с

АГ и бессимптомным ААНК не были выявлены при анализе периферического САД.

При анализе показателей среднесуточной вариабельности САДао, а также вариабельности САДао в дневные часы были выявлены более высокие значения у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, которые статистически значимо отличались от значений в 3-й группе ($p < 0,05$). При этом не было выявлено значимых отличий между показателями 2-й и 3-й групп, 1-й и 2-й групп, а также между значениями вариабельности САДао в ночное время у всех пациентов, включенных в исследование ($p > 0,05$). Однако, в настоящее время прогностическая значимость вариабельности ЦАД является предметом дальнейшего изучения.

В таблице 14 представлены основные параметры ДАДао по данным СМАД.

Таблица 14

Сравнительная характеристика параметров ДАДао у пациентов
исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
ДАДао сутки, мм рт. ст.	74 [70;80]	77 [73;86]	72 [68;79]	0,03	0,02	0,4	0,03
Вариабельность ДАДао сутки, мм рт. ст.	11 [8;12]	11 [9;12]	11 [9;13]	0,6	0,9	0,6	0,7
ДАДао день, мм рт. ст.	75 [71;81]	79 [73;86]	74 [69;81]	0,02	0,02	0,5	0,02
Вариабельность ДАД ао день, мм рт. ст.	11 [10;13]	10 [9;12]	10 [9;13]	0,9	0,7	0,6	0,6
ДАДао ночь, мм рт. ст.	72,5 [64;78]	74 [64;82]	71 [63;77]	0,3	0,1	0,3	0,3
Вариабельность ДАДао ночь, мм рт. ст.	9 [8;12]	9 [8;10]	9 [7;11]	0,5	0,9	0,5	0,6

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между 1 и 2 группами, p_{2-3} – между 2 и 3 группами, p_{1-3} – между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Известно, что различия диастолического и среднего АД, измеренного на периферии и в аорте минимальны, или имеют практически одинаковые значения, в отличие от значений САД [19], что и было продемонстрировано в исследовании. Полученные различия между группами в значениях центрального ДАД аналогичны таковым при анализе периферического ДАД.

Статистически значимые различия показателей ДАДао сутки (мм рт. ст.) и ДАДао день (мм рт. ст.) были между пациентами 1-й и 2-й групп ($p=0,03$ и $p=0,02$), а также между пациентами 2-й и 3-й групп ($p=0,02$) (рисунок 17).

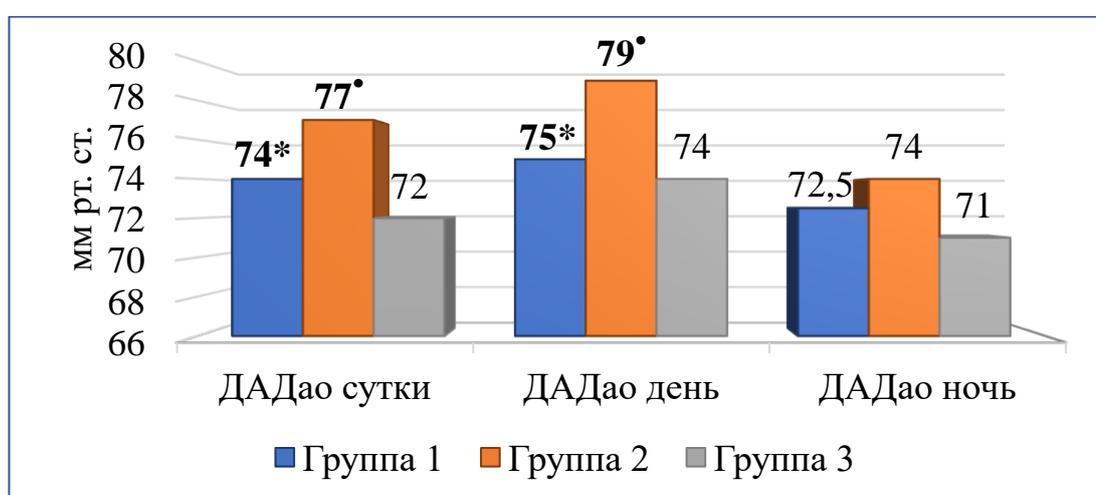


Рисунок 17. Сравнительный анализ показателей среднесуточного, дневного и ночного ДАДао (мм рт. ст.) у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 2-й группой, • – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Значения ДАДао ночь (мм рт. ст.), а также показатели вариабельности центрального ДАД за все временные промежутки статистически значимо не отличалась между группами.

Общеизвестно, уровень центрального ДАД зависит от жесткости сосудистой стенки [28]. Увеличение скорости пульсовой волны, наличие препятствий нормальному кровотоку в результате атеро- и атеросклероза, гиперплазии ГМК артерий, приводит к раннему возвращению отраженной волны и как следствие, увеличению САД и уменьшению ДАД (аугментация пульсового давления). Однако, согласно данным некоторых исследований, для ранних стадий

атеросклеротического поражения сосудистой стенки характерно увеличение аортальной податливости, что обусловлено инфильтрацией ХС ЛПНП и образованием пенных клеток [147]. Более высокие значения ДАДао сутки и ДАДао день у пациентов 2-й группы с АГ и бессимптомным ААНК, возможно, обусловлены временным увеличением аортальной растяжимости. По мере прогрессирования атеросклероза, развития склеротических изменений, кальцификации АСБ, уменьшается эластичность сосудистой стенки, что подтверждается результатами исследования. Так, у пациентов 1-й группы с АГ и выраженным ААНК выявлялись более низкие значения ДАДао сутки и ДАДао день, по сравнению с пациентами с АГ и субклиническим ААНК.

О выраженности ремоделирования сосудистого русла можно судить по величине центрального ПАД. При повышении сосудистой жесткости в результате аугментации пульсовой волны, наряду с увеличением центрального САД и уменьшения ДАД, происходит увеличение ПАД в аорте.

Согласно проведенным исследованиям, центральное ПАД коррелирует со СРПВ, основным показателем, характеризующим артериальную ригидность [145]. Величина центрального ПАД, также, как и центральное САД является интегральным показателем, характеризующим структурно-функциональные изменения магистральных артерий.

Основные параметры ПАДао по данным СМАД у пациентов трех групп представлены в таблице 15.

Статистически значимо более высокие значения ПАДао за сутки (мм рт. ст.), выявлены у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп (рисунок 18). Не было выявлено значимых отличий между группами в показателях центрального ПАД в дневные и ночные часы ($p > 0,05$).

Сравнительная характеристика параметров ПАДао по данным СМАД

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
ПАДао сутки, мм рт. ст.	50 [40;56]	46 [38;51]	48 [37;58]	0,03	0,9	0,04	0,04
Вариабельность ПАДао сутки, мм рт. ст.	10 [7;12]	9 [8;10]	9 [7;10]	0,2	0,7	0,1	0,5
ПАДао день, мм рт. ст.	48,5 [40;56]	46 [39;54]	46 [36;53]	0,2	0,9	0,2	0,4
Вариабельность ПАДао день, мм рт. ст.	10 [7;12]	9 [7;12]	9 [6;11]	0,3	0,7	0,2	0,3
ПАДао ночь, мм рт. ст.	51 [44;57]	49 [37;55]	45 [39;58]	0,7	0,7	0,5	0,7
Вариабельность ПАДао ночь, мм рт. ст.	8 [6;10]	6 [5;9]	6 [6;8]	0,1	0,3	0,02	0,03

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

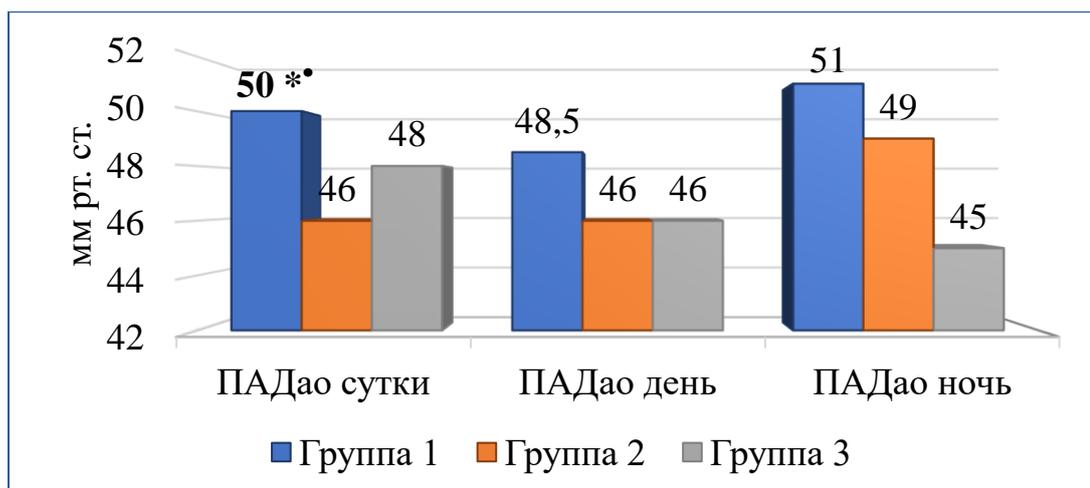


Рисунок 18. Сравнительный анализ показателей ПАДао (мм рт. ст.)

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с 2-й группой, • – p<0,05 в сравнении с 3-й группой.

Статистический анализ полученных результатов выявил значимо более высокие значения вариабельности ПАДао ночь (мм рт. ст.) у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК в сравнении с пациентами 3-й группы с АГ без сопутствующего ААНК ($p=0,02$).

Таким образом, наиболее выраженные изменения показателей центральной гемодинамики были выявлены у пациентов с сопутствующим ААНК, причем характер изменений зависел от выраженности атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. У пациентов с АГ и бессимптомным течением ААНК в сравнении с больными АГ без сопутствующего ААНК выявлены значимо более высокие значения среднесуточного САДао, что свидетельствует об ухудшении эластических свойств магистральных артерий, главным образом, аорты, на фоне периферического атеросклероза, а также более высокие значения среднесуточного ДАД и ДАД в дневное время. У пациентов 1-й группы с АГ и манифестированным ААНК значимо более низкие среднесуточные и дневные значения ДАДао в сравнении с больными АГ и бессимптомным ААНК, а также более высокие показатели ПАДао как в сравнении с пациентами 2-й, так и с пациентами 3-й группы, позволяют судить о более высоком риске ССО у больных АГ при сочетании АГ и выраженного ААНК.

3.2.2 Анализ индекса аугментации в аорте, амплификации пульсового давления, длительности периода изгнания левого желудочка и индекса эффективности субэндокардиального кровотока

В таблице 16 представлена характеристика значений индекса аугментации в аорте (АІХао), амплификации пульсового давления (РРА), длительности периода изгнания ЛЖ (ED) и индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR) у пациентов исследуемых групп.

Сравнительная характеристика индекса аугментации в аорте, амплификации пульсового давления, длительности периода изгнания левого желудочка и индекса эффективности субэндокардиального кровотока

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
AIХао, %	38 [29;45]	30 [23;38]	30 [21;32]	0,03	0,6	0,01	0,02
PPA, %	122 [118;126]	123 [120;129]	126 [121;132]	0,07	0,1	0,5	0,4
ED, мс	362 [345;392]	358 [333;387]	345 [321;362]	0,5	0,2	0,06	0,6
SEVR, %	113 [92;134]	121 [110;134]	128 [106;138]	0,06	0,9	0,06	0,8

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Согласно мнению экспертов Европейского общества кардиологов [63], пульсовую волну следует оценивать по параметрам центральной гемодинамики, к одним из которых относится AIХао (%), определяемый как отношение давления аугментации к амплитуде пульсовой волны. Эти рекомендации обусловлены прогностическим значением данного показателя в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий. Так, в исследовании J.A. Chirinos et al. было продемонстрировано, что риск развития ССО увеличивается в 1,28 раз при увеличении AIХао на 10% [74].

Анализ полученных данных выявил статистически значимо более высокие значения AIХао у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й (p=0,03) и 3-й (p=0,01) групп, что свидетельствует о повышении риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ при сочетании с выраженным ААНК.

При проведении корреляционного анализа показателей АІХао у больных АГ с сочетанием ААНК была выявлена прямая статистически значимая связь умеренной силы между значениями АІХао и степенью стенозирования (%) артерий нижних конечностей ($r=0,345$, $p=0,001$). Проведенный корреляционный анализ позволяет сделать вывод о том, что прогрессирование ААНК, характеризующееся сужением просвета сосудов, ассоциировано с увеличением жесткости как периферических, так и магистральных артерий.

Одним из показателей, характеризующих аортальную жесткость, является РРА (%) – показатель, определяемый как отношение плечевого пульсового давления к центральному пульсовому давлению, выраженное в процентах. Данная величина обратно пропорциональна артериальной ригидности, чем выше сосудистая жесткость, тем меньше будут значения РРА. Статистический анализ РРА (%) у пациентов исследуемых групп не выявил значимых отличий между пациентами, однако, наблюдается тенденция к регистрации более низких значений у пациентов с АГ и сопутствующим выраженным ААНК в сравнении с пациентами 2-й группы с АГ и субклиническим течением ААНК ($p=0,07$).

Анализ параметра ED (мс), который отражает промежуток времени от начала систолы ЛЖ до момента закрытия клапана аорты, не продемонстрировал статистически значимых отличий между группами. Выявленная отчетливая тенденция свидетельствует о более высоких значениях ED (мс) у пациентов с АГ и манифестированным ААНК в сравнении с пациентами без сопутствующего ААНК ($p=0,06$), что может косвенно указывать на нарушение функции ЛЖ у пациентов с АГ при сочетании с выраженным атеросклерозом периферических артерий.

Одним из наименее изученных показателей центральной гемодинамики является SEVR (%), который характеризует коронарный кровоток. Снижение SEVR (%) может опосредованно свидетельствовать о возможном развитии систолической дисфункции. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых отличий между группами, однако, обнаруженная тенденция к регистрации у пациентов 1-й группы более низких значений в сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп ($p=0,06$) может указывать на наличие дисбаланса

между коронарной перфузией и постнагрузкой на ЛЖ у больных АГ при клинической манифестации ААНК.

Не меньший интерес представляет анализ параметров центральной гемодинамики у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК с учетом стадийности ХИНК. У большинства пациентов с ААНК заболевание протекает бессимптомно, однако даже при субклиническом течении пациенты относятся к категории высокого риска развития ССО. В связи с этим, огромная роль отводится определению дистанции ходьбы для выявления скрытого течения ААНК. По результатам определения дистанции ходьбы пациентам выставляется стадия ХИНК, которая обуславливает дальнейшее течение и тактику лечения заболевания. В Российской Федерации принята классификация Фонтейна-Покровского, согласно которой к I стадии ХИНК относятся пациенты с бессимптомным течением ААНК, при этом больной может пройти без боли в икроножных мышцах более 1 км, при II стадии - перемежающаяся хромота появляется при ходьбе до 1000 метров, при III стадии – боли отмечаются при ходьбе до 50 метров или боли в покое, к IV стадии относятся больные с трофическими нарушениями в виде язв и гангрен пальцев стопы. В связи с выраженными нарушениями кровообращения III и IV стадии объединены общим термином «критическая ишемия нижних конечностей».

В таблице 17 представлена сравнительная характеристика параметров центральной гемодинамики у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК с учетом стадии ХИНК.

При анализе полученных данных не было выявлено статистически значимых отличий между показателями среднесуточных значений центрального САД (мм рт. ст.) у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности.

Сравнительная характеристика параметров центральной гемодинамики у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК с учетом стадии ХИНК

Группы Параметры	I стадия	II стадия	III - IV стадии	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
САДао сутки, мм рт. ст.	125 [116;138]	120 [111;127]	128 [120;145]	0,5	0,3	0,2	0,2
ДАДао сутки, мм рт. ст.	78 [74;86]	73 [70;77]	77 [70;83]	0,021	0,7	0,6	0,025
ПАДао сутки, мм рт. ст.	45 [39;53]	48 [40;51]	55 [40;63]	0,1	0,07	0,09	0,097
AIХао, %	30 [23;38]	37 [27;43]	39 [29;46]	0,1	1	0,014	0,009
PPA, %	122 [117;127]	122 [120;130]	124 [120;129]	1	0,8	0,77	0,74
ED, мс	358 [333;387]	363 [345;393]	361 [338;392]	0,6	0,8	0,5	0,51
SEVR, %	124 [111;136]	113 [90;134]	113 [94;127]	0,09	0,9	0,1	0,133

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между I и II стадиями, p₂₋₃ – значимость различий между II и III-IV стадиями, p₁₋₃ – значимость различий между I и III-IV стадиями, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Оценка значений ДАДао сутки (мм рт. ст.) выявила статистически значимо более высокие значения у пациентов с бессимптомным течением ААНК в сравнении с пациентами с II стадией ХИНК (p=0,021). Значимых отличий среди пациентов с выраженным ААНК выявлено не было (p>0,7). Полученные результаты свидетельствуют о повышении аортальной жесткости, и как следствие, уменьшении центрального ДАД у пациентов с АГ и клинически манифестированном ААНК умеренной степени выраженности.

При анализе значений ПАДао сутки (мм рт. ст.) было установлено, что повышенные значения центрального ПАД (>40 мм рт. ст.) определяются у всех больных АГ с сочетанием ААНК вне зависимости от стадии ХИНК, однако,

выявлена отчетливая тенденция к регистрации более высоких значений среди пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сравнении с пациентами с II стадией ($p=0,07$) и бессимптомным течением ААНК ($p=0,09$).

Анализ показателей $AI\text{Xa}_0$ свидетельствует о существенно более высоких значениях у пациентов с выраженными нарушениями кровообращения нижних конечностей (39 [29;46] %), которые значимо превосходили соответствующие показатели у пациентов с бессимптомным ААНК (30 [23;38] %, $p=0,014$) (рисунок 19). Вместе с тем клиническая манифестация ААНК у пациентов с II стадией ХИНК не сопровождалась значимым увеличением $AI\text{Xa}_0$ в сравнении с больными с бессимптомным течением ААНК. Выявленные изменения позволяют сделать вывод о том, что значительное повышение жесткости магистральных артерий у пациентов с АГ отмечается при прогрессировании периферического атеросклероза до стадии критической ишемии нижних конечностей.

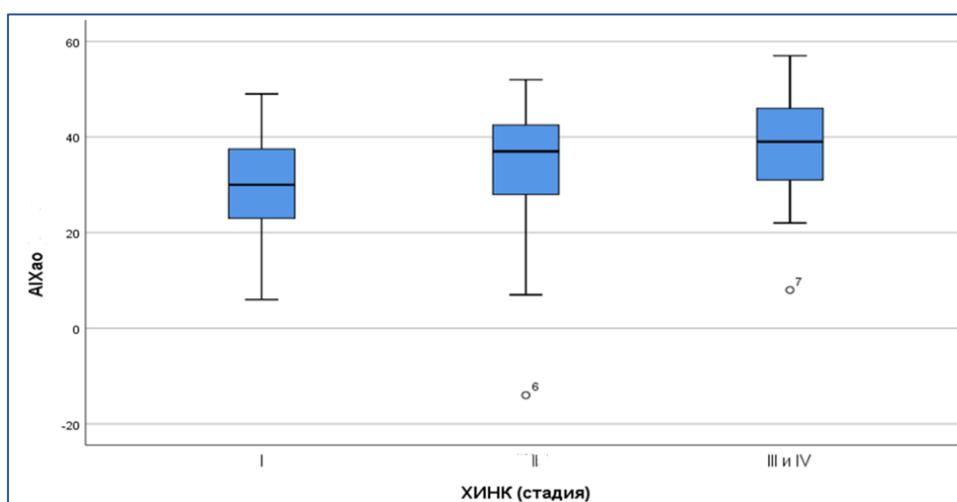


Рисунок 19. Сравнительный анализ показателей $AI\text{Xa}_0$ (%) у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК с учетом стадии ХИНК

Не было выявлено статистически значимых отличий между показателями PPA, ED и SEVR у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК с учетом стадийности ХИНК, однако наблюдалась тенденция к более высоким значениям SEVR у пациентов с бессимптомным течением ААНК в сравнении с пациентами с II стадией ($p=0,09$) и критической ишемией нижних конечностей ($p=0,1$).

Таким образом, при оценке суточного профиля ЦАД у пациентов исследуемых групп выявлено, что больные с АГ без ААНК имеют более низкие среднесуточные значения центрального САД, в сравнении с пациентами с АГ и сопутствующим ААНК, что, по-видимому, обусловлено большей эластичностью магистральных артерий в отсутствии периферического атеросклероза.

Вместе с тем повышение среднесуточных и дневных значений центрального ДАД у пациентов с АГ при сопутствующем бессимптомном течении ААНК в сравнении с пациентами с АГ без периферического атеросклероза, возможно, обусловлено кратковременным увеличением растяжимости аортальной стенки при начальных стадиях развития атеросклероза в результате инфильтрации интимы ХС ЛПНП, которое нивелируется по мере прогрессирования атеросклеротического процесса. Анализ параметров ЦАД позволил выявить повышение среднесуточного САД в аорте, что, по-видимому, обусловлено снижением упруго-эластических свойств магистральных артерий даже при субклиническом течении ААНК.

Наиболее высокие значения среднесуточного ПАД в аорте, зарегистрированные у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, указывают на наличие выраженного ремоделирования артерий крупного и среднего калибра, большей нагрузке на миокард ЛЖ и ассоциированы с высоким кардиоваскулярным риском.

Проведенный анализ центрального ИА продемонстрировал, что для пациентов с АГ и сопутствующим ААНК, особенно у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, характерно значимое увеличение АГХ_{ао}, что свидетельствует о прогрессивном увеличении аортальной жесткости в результате выраженных процессов атеросклероза и артериосклероза у данной категории больных.

Анализ взаимосвязи показателей ЦАД и параметров артериальной ригидности позволил выявить прямую корреляционную связь между показателями АГ_х и центрального САД и ПАД, а также ААСИ и центральным ПАД у пациентов 2-й группы с АГ и бессимптомным течением ААНК, а также ААСИ и значениями центрального САД и ПАД у пациентов с АГ и клинически манифестированном

ААНК. Полученные результаты свидетельствуют о взаимном влиянии повышенной сосудистой жесткости на фоне периферического атеросклероза и показателей центральной гемодинамики.

Выявленные особенности позволяют сделать вывод о том, что у больных с АГ и сопутствующим ААНК вне зависимости от клинических проявлений, в сравнении с больными АГ без ААНК, отмечаются более выраженные изменения параметров суточного профиля ЦАД, следовательно, большее ремоделирование сосудистого русла, более значимое поражение органов-мишеней, что является фактором риска развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий.

3.3 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

Известно, что повышение артериальной жесткости является маркером субклинического поражения органов-мишеней, фактором риска развития ССО не только у больных АГ, но и в общей популяции [5, 65, 92, 94]. В последние десятилетия для оценки параметров артериальной ригидности используются инвазивные и неинвазивные методы диагностики. К наименее затратным и более доступным относится осциллометрический метод измерения сосудистой жесткости, который реализован в приборе для СМАД BPLab («Петр Телегин», г. Нижний Новгород). Применение технологии Vasotens позволяет оценивать такие параметры артериальной ригидности, как время распространения отраженной волны (RWTT), СРПВ в аорте (PWV_{ao}), индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AI_x), максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt_{max}), амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI). Во многих работах изучались показатели сосудистой жесткости у больных АГ, пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Однако, особенности параметров артериальной жесткости у больных с сочетанием АГ и ААНК исследованы недостаточно. Учитывая вышеизложенное, в работе проведен анализ параметров артериальной жесткости у больных АГ в зависимости от наличия и выраженности ААНК.

3.3.1 Оценка показателей сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей

В таблице 18 представлена сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов исследуемых групп.

Таблица 18

Сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
RWTT, мс	119,5 [112;127]	128 [122;132]	126 [121;129]	0,001	0,23	0,03	0,02
PWV _{ao} , м/с	11 [10,3;11,9]	10,4 [9,4;11,4]	10,3 [9,6;11,3]	0,04	0,58	0,03	0,03
ASI, мм рт.ст.	182,5 [150;210]	169 [136;185]	173 [134;192]	0,28	0,9	0,2	0,7
AIX, %	8 [-11;26]	-6 [-16,5;10]	-11 [-27;3]	0,04	0,36	0,001	0,01
dP/dt _{max} мм рт.ст./с	550 [466;666]	634 [511;695]	655 [526;806]	0,03	0,04	0,005	0,02
AASI	0,48 [0,4;0,53]	0,4 [0,3;0,5]	0,4 [0,3;0,5]	0,04	0,9	0,04	0,04

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимо более низкие значения RWTT (мс) были выявлены у пациентов 1-й группы (119,5 [112;127] мс) по сравнению с пациентами 2-й (128 [122;132] мс, p=0,001) и 3-й групп (126 [121;129] мс, p=0,03).

Общеизвестно, что показатель RWTT, характеризующий отражение пульсовой волны от бифуркации аорты, снижается с возрастом, что, обусловлено прогрессированием атеросклеротических изменений в артериях [69]. Выявленное снижение значения RWTT у пациентов 1-й группы позволяет судить о более

значимых структурных изменениях сосудистой стенки у лиц с клинически манифестированным ААНК. Вместе с тем не было выявлено статистически значимых отличий между анализируемыми показателями у пациентов 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$).

В настоящее время, «золотым стандартом» определения жесткости сосудистой стенки является СРПВ. Во многих исследованиях доказана важная роль этого показателя, как маркера атеросклеротического поражения артериальной стенки, включая пациентов с бессимптомным течением атеросклероза [9, 43, 77, 94, 106, 142]. Величина СРПВ находится в прямой зависимости от возраста, уровня АД, ИМТ. В программном обеспечении VP Lab используется нормировка СРПВ на основании согласительного документа [42], для которого патологическими значениями являются СРПВ в аорте (PWV_{ao}) более 10 м/с, однако, в некоторых исследованиях продемонстрировано, что повышение аортальной СРПВ более 8,3 м/с уже является предиктором поражения органов-мишеней [27]. Полученные результаты свидетельствует о том, что у пациентов всех трех групп показатели PWV_{ao} превышали нормальные значения [175].

Наиболее высокие значения отмечены у пациентов 1-й по сравнению с пациентами 2-й ($p = 0,04$) и 3-й ($p = 0,03$) групп.

Согласно данным исследований [121], существует прямая связь между уровнем САД и увеличением СРПВ. Пациенты всех трех групп имеют повышенные значения PWV_{ao}, что, очевидно обусловлено непосредственным влиянием повышенного АД на сосудистую стенку. Однако, при сопутствующем выраженном периферическом атеросклерозе прогрессирование атеросклеротического поражения оказывает дополнительное повреждающее действие на стенку артерий, приводит к снижению эластичности сосудов и как следствие, увеличению СРПВ. Вместе с тем не было выявлено статистически значимых отличий между значениями СРПВ у пациентов 2-й (с бессимптомным атеросклерозом) и 3-й (с АГ без ААНК) групп ($p > 0,05$). Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о том, что у пациентов с АГ наличие гемодинамически значимого ААНК, сопровождающегося клиническими проявлениями, приводит к более выраженным

нарушениям эластических свойств артерий и еще больше увеличивает риск ССЗ и ССС.

Одним из наименее изученных показателей артериальной ригидности является ASI, который является прогностически значимым в отношении риска развития ИБС [70]. В некоторых работах продемонстрирована корреляция данного параметра с наиболее традиционными факторами риска развития атеросклероза, предложены референсные значения, которые позволяют отнести пациентов к определенной категории риска развития ИБС [71]. Так, согласно данным литературы, при значениях ASI от 80 до 100 мм рт. ст. риск ИБС отсутствует, значения 81–209 мм рт. ст. соответствуют умеренному риску ИБС, 210–309 мм рт. ст. – высокому, при ASI 310 мм рт. ст. и выше риск ИБС очень высокий. Проведя анализ значений ASI можно предположить, что пациенты всех трёх групп имеют умеренный риск ИБС, при этом не было выявлено статистически значимых отличий между группами ($p=0,7$).

Еще одним значимым показателем, характеризующим жесткость сосудистой стенки, является AIx, который определяется как соотношение прямой и отраженной от бифуркации аорты волн к пульсовому давлению, выраженное в процентах, в норме имеет отрицательные значения, так как амплитуда отраженной волны всегда меньше. При повышении сосудистой жесткости, значения AIx становятся положительными, в связи с тем, что амплитуда отраженной волны становится больше прямой пульсовой волны. Результаты анализа AIx свидетельствуют о существенно более высоких значениях у пациентов 1-й группы (8[-11;26] %), которые значимо превосходили показатели во 2-й (-6 [-16,5;10] %, $p=0,04$) и в 3-й группах (-11 [-27;3], $p=0,001$) (рисунок 20). Различия между пациентами 2-й и 3-й групп не были статистически значимы ($p=0,36$).

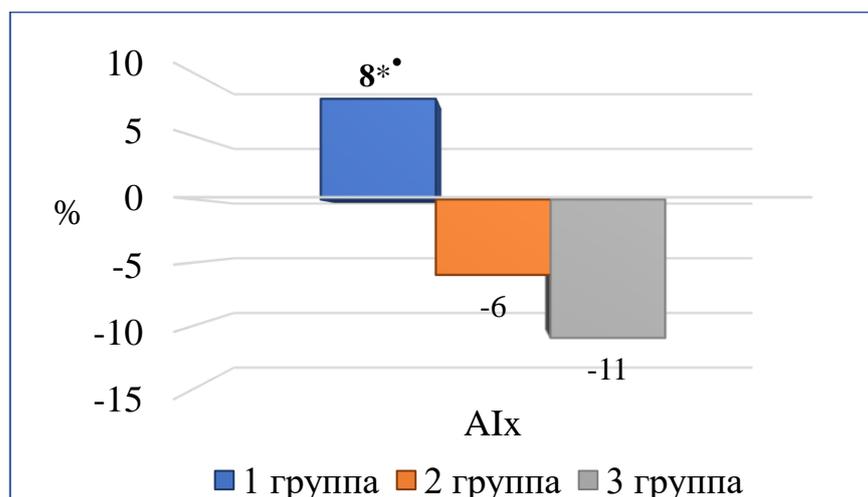


Рисунок 20. Сравнительная характеристика показателя AIx (%) у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 2-й группой, • – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Согласно данным литературы, значения AIx увеличиваются по мере прогрессирования ААНК [107, 168], что и было подтверждено в исследовании. У пациентов 3-й группы с АГ без сопутствующего ААНК регистрировались нормальные показатели AIx ($< -10\%$), в то время как у пациентов 1-й и 2-й групп были выявлены повышенные значения AIx ($-10\% - 10\%$). Отличия показателей AIx у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности от нормальных значений ($> -10\%$) свидетельствуют о нарушении демпфирующих свойств аорты уже на доклиническом этапе и являются маркером повышения общей и ССС [176]. Следует отметить, что при сравнении значений AIx у пациентов 2-й группы с АГ и бессимптомным ААНК с показателем у больных АГ без ААНК не было выявлено значимых отличий. Однако, при наличии выраженного ААНК у пациентов с АГ регистрируются более высокие показатели AIx как в сравнении с больными АГ и бессимптомным течением ААНК, так и с больными 3-й группы, имеющими АГ без сопутствующего ААНК.

С помощью программного обеспечения при суточном мониторинге у пациентов исследуемых групп определяли показатель dp/dt_{max} , который опосредованно характеризует функциональное состояние миокарда и отражает суммарную жесткость магистральных артерий. Наиболее высокие значения

dP/dt_{\max} были выявлены у пациентов 3-й группы с АГ без ААНК (655 [526;806] мм рт. ст./с) по сравнению с пациентами 1-й (550 [466;666] мм рт. ст./с, $p=0,005$) и 2-й групп (634 [511;695], $p=0,04$), показатели dP/dt_{\max} во 2-й группе были статистически значимо больше значений в 1-й группе ($p<0,05$).

Как известно, показатель dP/dt_{\max} косвенно характеризует систолическую функцию миокарда, степень нагрузки давлением на сосудистую стенку во время прохождения пульсовой волны, а снижение dP/dt_{\max} является предиктором ССС [173]. При оценке dP/dt_{\max} у пациентов, включенных в исследование, значимо более низкие значения у больных АГ и бессимптомным ААНК в сравнении с пациентами 3-й группы, по-видимому, обусловлены более длительной нагрузкой по времени САД, о чем позволяет судить более высокий показатель САД в аорте, что свидетельствует об увеличении динамической нагрузки на стенки сосудов. Вместе с тем отсутствие значимых отличий в других параметрах сосудистой жесткости между пациентами 2-й и 3-й групп, а также недостаточное количество данных в литературе о нормативных значениях dP/dt_{\max} не позволяют сделать заключение об изменении артериальной ригидности у больных АГ при сочетании с бессимптомным ААНК. Заслуживает внимания анализ dP/dt_{\max} у пациентов 1-й группы при сравнении с соответствующим показателем во 2-й группе. Статистически значимо более низкие значения у пациентов 1-й группы обусловлены более длительной динамической нагрузкой САД на уровне магистральных и периферических артерий, о чем свидетельствуют изменения суточного профиля АД, что позволяет судить о повышении артериальной ригидности.

Одним из новых показателей, характеризующих артериальную ригидность, является AASI, который коррелирует с PWV_{ao} , AI_x , пульсовым давлением и согласно масштабному исследованию Dublin Outcome Study (2002 г.) более значим для прогноза ССЗ, чем общепринятые факторы риска [124]. Сравнительная оценка показателя AASI у пациентов исследуемых групп свидетельствует о значимо более высоких значениях в 1-й группе (0,48 [0,4;0,53] по сравнению с 2-й (0,4 [0,3;0,5], $p=0,04$) и 3-й группами (0,4 [0,3;0,5], $p=0,04$), различия между значениями 2-й и 3-

й групп не были статистически значимыми ($p=0,9$). Однако, полученные показатели у пациентов каждой из трёх групп соответствовали нормальным значениям ($<0,7$).

Таким образом, при оценке параметров артериальной жесткости не было выявлено существенных отличий между пациентами с АГ и бессимптомным ААНК и больными АГ без ААНК. Больные с АГ и клинически манифестированным ААНК имеют более высокие значения PWV_{ao} и AIx , следовательно, большую сосудистую жесткость, как в сравнении с больными АГ без ААНК, так и с пациентами с АГ в сочетании с сопутствующим бессимптомным ААНК, что свидетельствует о значимом увеличении риска ССО и ССС на фоне выраженного периферического атеросклероза [43, 94]. Кроме того, наиболее низкие значения RWT , выявленные у пациентов 1-й группы, являются признаком значимого нарушения транспортной и демпфирующей функций аорты при сочетании АГ и выраженного ААНК. Наиболее высокие значения $AASI$, отражающего суммарную жесткость сосудистой стенки за сутки, повышение которого рассматривается как предиктор ССЗ [71], зарегистрированные у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, указывают на наличие дополнительного фактора риска развития инсульта и ССС.

Согласно данным литературы, величина АД является значимым фактором, влияющим на показатели артериальной ригидности [94]. Известно, что в большей степени на величину СРПВ влияет уровень САД и ПАД, менее значимое воздействие на показатели СРПВ оказывает ДАД [7]. Такие изменения связаны с напряжением сосудистой стенки в результате повышения внутрисосудистого давления. Чем выше уровень АД, тем большую роль играют коллагеновые волокна артериальной стенки в распределении нагрузки, и как следствие, уменьшаются эластические свойства сосуда. Однако, недостаточно данных о взаимосвязи показателей артериальной ригидности и уровня АД у коморбидных больных, при сочетании АГ и ААНК разной степени выраженности.

В таблице 19 представлена взаимосвязь параметров сосудистой жесткости и показателей САД, ДАД и ПАД у пациентов исследуемых групп.

Взаимосвязь параметров сосудистой жесткости и показателей САД, ДАД и ПАД у пациентов исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа		2 группа		3 группа	
Характеристика корреляционной связи						
	r/r _{xy}	p	r/r _{xy}	p	r/r _{xy}	p
RWTT, мс						
САД, мм рт. ст.	0,098	0,516	0,326	0,127	0,281	0,102
Вариабельность САД, мм рт. ст.	0,160	0,289	0,293	0,243	0,266	0,122
ДАД, мм рт. ст.	0,174	0,247	-0,024	0,885	-0,265	0,124
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	0,044	0,769	0,091	0,583	0,172	0,273
ПАД, мм рт. ст.	0,078	0,605	0,443	0,678	0,521	0,124
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	0,087	0,567	0,294	0,134	0,286	0,237
PWV _{ao} , м/с						
САД, мм рт. ст.	0,142	0,346	-0,123	0,454	-0,152	0,383
Вариабельность САД, мм рт. ст.	-0,058	0,701	-0,194	0,237	-0,193	0,267
ДАД, мм рт. ст.	-0,033	0,828	0,176	0,285	-0,031	0,858
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	0,286	0,047	0,007	0,986	0,082	0,640
ПАД, мм рт. ст.	0,150	0,319	-0,331	0,157	-0,176	0,312
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	0,119	0,429	-0,148	0,369	-0,377	0,475
AI _x , %						
САД, мм рт. ст.	0,086	0,568	0,262	0,108	0,312	0,068
Вариабельность САД, мм рт. ст.	0,088	0,560	0,224	0,171	0,094	0,593
ДАД, мм рт. ст.	0,263	0,078	0,152	0,354	0,288	0,094
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	-0,104	0,492	-0,073	0,657	-0,120	0,492
ПАД, мм рт. ст.	-0,014	0,929	0,200	0,223	0,121	0,489
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	0,023	0,880	0,276	0,088	0,335	0,049
AASI						
САД, мм рт. ст.	0,291	0,049	0,296	0,067	0,134	0,442

Вариабельность САД, мм рт. ст.	0,301	0,042	0,202	0,218	0,005	0,979
ДАД, мм рт. ст.	-0,057	0,705	-0,133	0,420	-0,146	0,402
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	-0,206	0,169	-0,429	0,532	-0,412	0,371
ПАД, мм рт. ст.	0,518	<0,001	0,514	<0,001	0,185	0,287
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	0,596	<0,001	0,632	<0,001	0,476	0,004

Примечание: r – сила связи, связь статистически значима при $p < 0,05$.

Изучение взаимосвязи параметров сосудистой жесткости и показателей суточного профиля АД позволило выявить прямую корреляционную связь между PWV_{ао} и вариабельностью ДАД ($r=0,2886$, $p=0,047$), ААСI и значениями САД ($r=0,291$, $p=0,049$), ААСI и вариабельностью САД ($r=0,301$, $p=0,042$), а также прямую корреляционную связь средней силы между ААСI и ПАД ($r=0,518$, $p < 0,001$) и ААСI и вариабельностью ПАД ($r=0,596$, $p < 0,001$) у пациентов 1-й группы с АГ и клинически манифестированным ААНК (рисунки 21, 22).

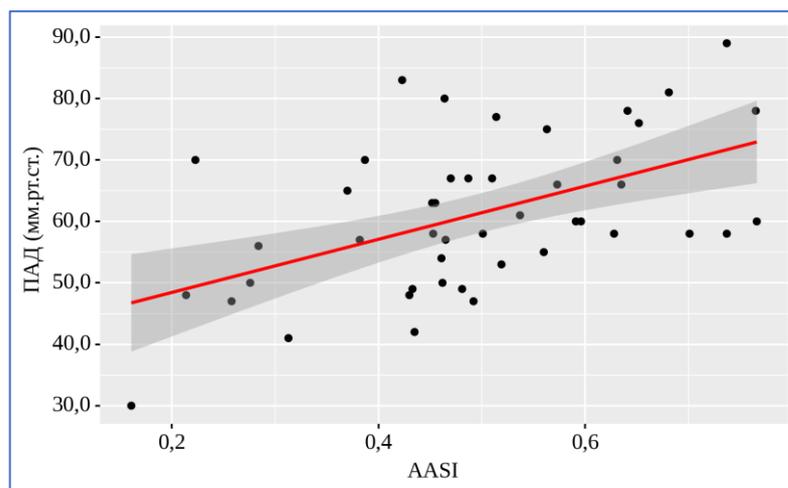


Рисунок 21. Взаимосвязь показателей ААСI и ПАД (мм рт. ст.) у пациентов 1-й группы

Выявленные взаимосвязи показателей ПАД и ААСI у пациентов 1-й группы с помощью программы IBM SPSS Statistica можно представить в виде уравнения парной линейной регрессии: $Y_{\text{ПАД}} = 43,287 \times X_{\text{ААСI}} + 39,77$, согласно которому при увеличении ААСI на 1 следует ожидать увеличение ПАД на 43,287 мм рт. ст.

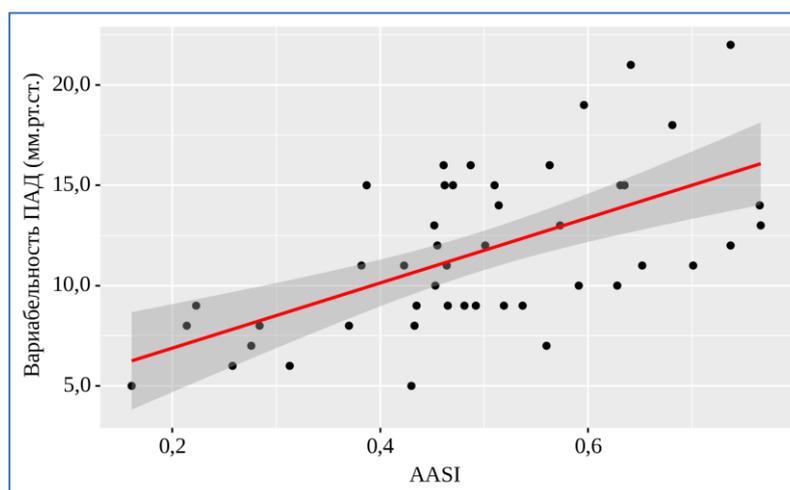


Рисунок 22. Взаимосвязь показателей AASI и вариабельности ПАД (мм рт. ст.) у пациентов 1-й группы

Выявленные взаимосвязи показателей вариабельности ПАД и AASI у пациентов первой группы представлены в виде уравнения парной линейной регрессии: $Y_{\text{вариабельность ПАД}} = 16,245 \times X_{\text{AASI}} + 3,633$, согласно которому, при увеличении AASI на 1 следует ожидать увеличение вариабельности ПАД на 16,245 мм рт. ст.

У пациентов 2-й группы при оценке связи показателя AASI и значений ПАД была установлена прямая корреляционная связь умеренной силы ($r=0,514$, $p<0,001$) (рисунок 23), а также прямая корреляционная связь средней силы между AASI и вариабельностью ПАД ($r=0,632$, $p<0,001$) (рисунок 24).

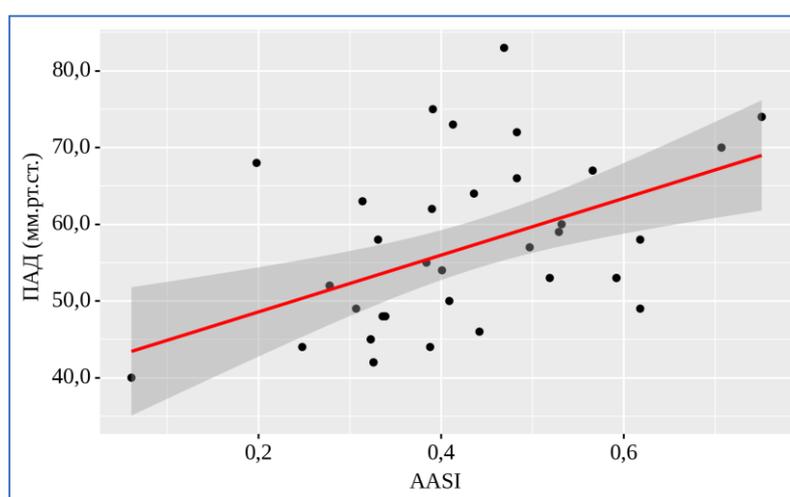


Рисунок 23. Взаимосвязь показателей AASI и ПАД (мм рт. ст.) у пациентов 2-й группы

Взаимосвязь показателей ПАД и ААСИ у пациентов 2-й группы представлена в виде уравнения парной линейной регрессии: $Y_{\text{ПАД}} = 37,027 \times X_{\text{ААСИ}} + 41,166$, согласно которому, при увеличении ААСИ на 1 следует ожидать увеличение ПАД на 37,027 мм рт. ст.

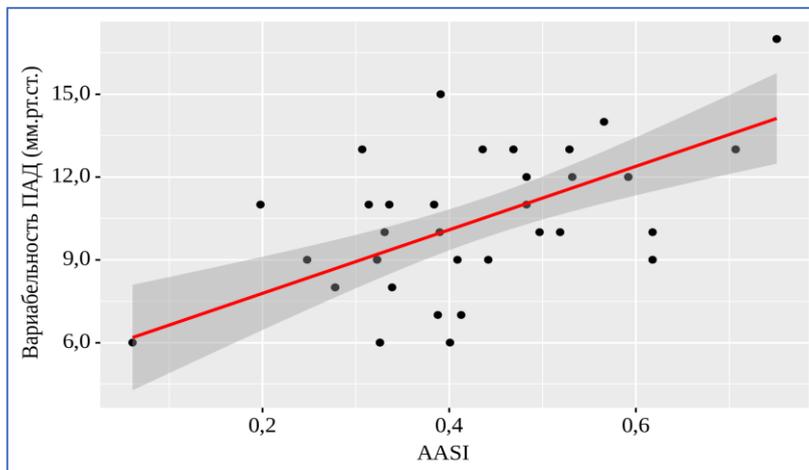


Рисунок 24. Взаимосвязь показателей ААСИ и вариабельности ПАД (мм рт. ст.) у пациентов 2-й группы

Выявленные взаимосвязи показателей вариабельности ПАД и ААСИ можно представить в виде уравнения парной линейной регрессии: $Y_{\text{вариабельность ПАД}} = 11,508 \times X_{\text{ААСИ}} + 5,48$, согласно которому, при увеличении ААСИ на 1 следует ожидать увеличение вариабельности ПАД на 11,508 мм рт. ст.

Проведенный корреляционный анализ у всех пациентов, включенных в исследование выявил статистически значимую корреляционную связь от слабой до заметной силы по шкале Чеддока между показателем ААСИ, характеризующим системную сосудистую жесткость, и значениями ПАД и его вариабельности, а также ААСИ и значениями САД и его вариабельности у пациентов 1-й группы с АГ и выраженным ААНК, показателем АІх и вариабельностью ПАД у пациентов с АГ без сопутствующего ААНК. Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение сосудистой жесткости, с одной стороны, может быть обусловлено непосредственным влиянием повышенного АД на артериальную стенку, а с другой, являться фактором, влияющим на течение и прогрессирование АГ. В тоже время, сочетание АГ и периферического атеросклероза, оказывая взаимоотношающее влияние, способствует еще более значимому увеличению сосудистой жесткости и,

следовательно, еще более высокому риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В исследованиях выявлена зависимость отдельных параметров сосудистой жесткости (ASI, RWTT) и показателей ЦАД у коморбидных больных с АГ и МС, АГ и субклиническим гипотиреозом [38, 50]. Особый интерес представляет изучение взаимосвязи центрального САД и ПАД, как показателей, отражающих жесткость магистральных артерий и параметров артериальной ригидности у больных с сочетанием АГ и ААНК разной степени выраженности.

Изучение взаимосвязи показателей САДао сутки и ААСИ, позволило установить прямую корреляционную связь умеренной силы по шкале Чеддока ($r=0,375$, $p=0,01$), а также прямую корреляционную связь средней силы между ПАДао сутки и ААСИ ($r=0,528$, $p=0,0002$) у пациентов 1-й группы (рисунки 25, 26).

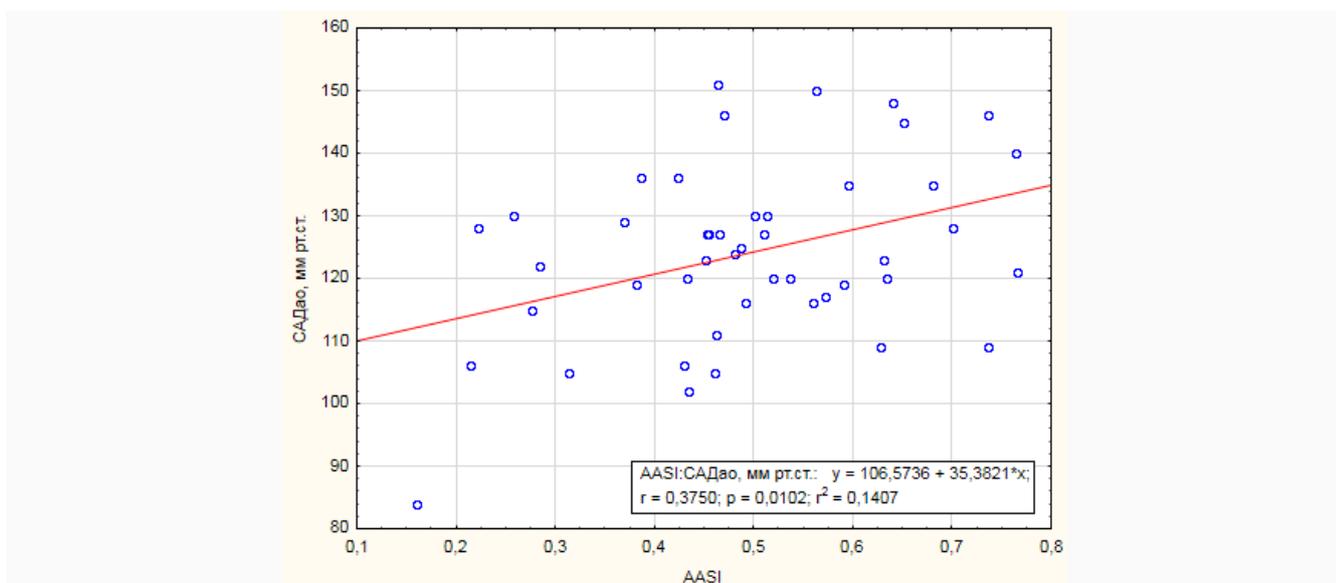


Рисунок 25. Взаимосвязь показателей ААСИ и САДао сутки (мм рт. ст.) у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК

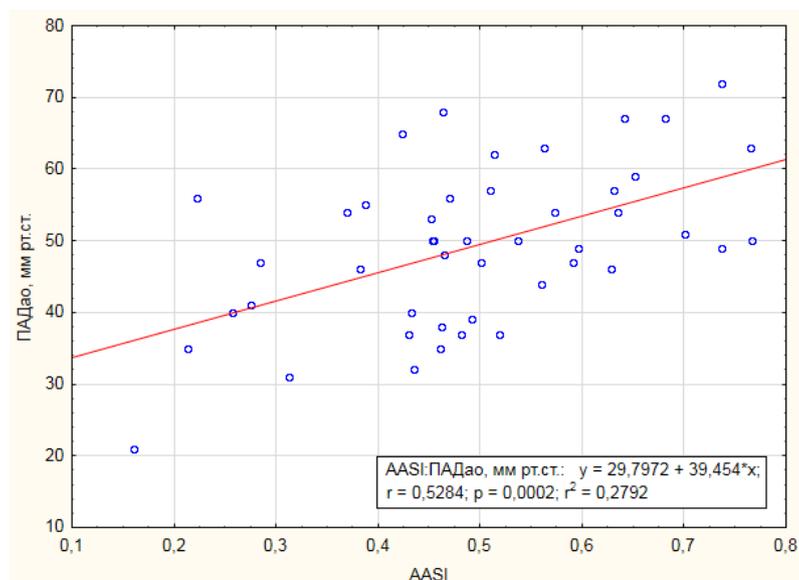


Рисунок 26. Взаимосвязь показателей AASI и ПАДао сутки (мм рт. ст.) у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи умеренной силы САДао сутки с АІх ($r=0,381$, $p=0,017$), а также ПАДао сутки с АІх ($r=0,369$, $p=0,021$) и ААСІ ($r=0,487$, $p=0,002$) у пациентов 2-й группы с АГ и бессимптомным ААНК (рисунки 27, 28, 29).

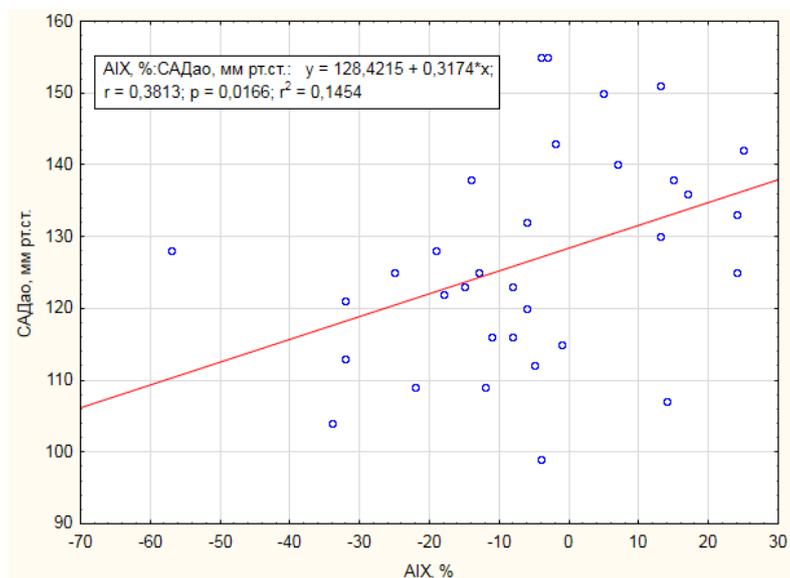


Рисунок 27. Взаимосвязь показателей АІх (%) и САДао сутки (мм рт. ст.) у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК

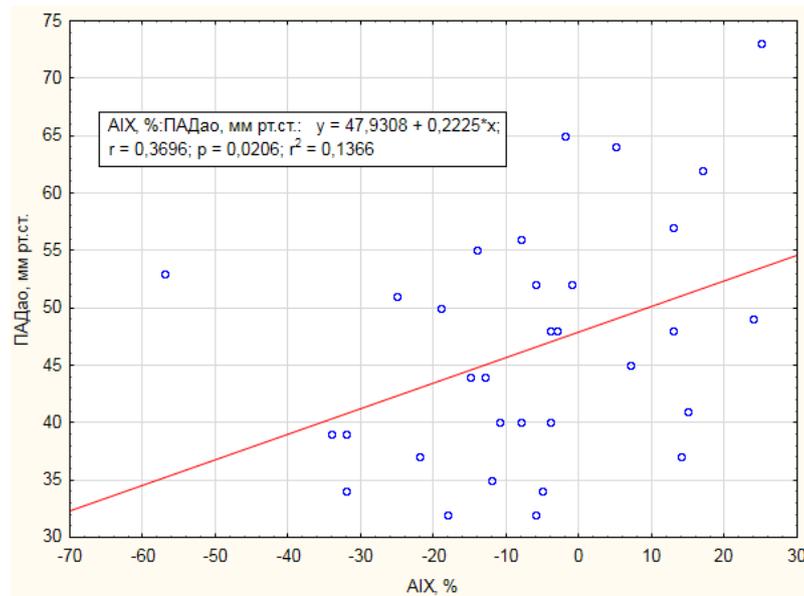


Рисунок 28. Взаимосвязь показателей АІх (%) и ПАДао сутки (мм рт. ст.) у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК

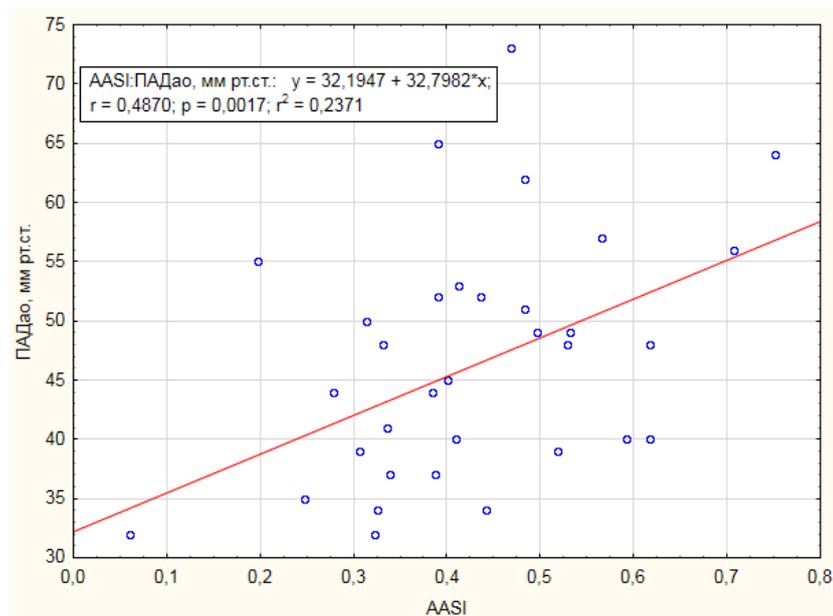


Рисунок 29. Взаимосвязь показателей ААSI и ПАДао сутки (мм рт. ст.) у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК

Корреляционный анализ показателей ЦАД в 3-й группе, позволил выявить прямую статистически значимую связь умеренной силы между значениями САДао сутки и АІх ($r=0,442$, $p=0,008$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение ЦАД сопровождается повышением сосудистой жесткости, с другой стороны, повышенная артериальная ригидность способствует еще большему изменению

показателей центральной гемодинамики, что приводит к более значимому поражению органов-мишеней, большей нагрузке на миокард ЛЖ, и, безусловно, нарушению кровоснабжения внутренних органов.

В литературе встречаются единичные исследования, в которых оценивались показатели артериальной ригидности с учетом клинических проявлений ААНК [76, 144], однако не изучались параметры сосудистой жесткости у больных АГ и сопутствующим ААНК разной степени выраженности.

В таблице 20 представлена сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов с ААНК с учетом стадии ХИНК.

I стадию ХИНК имели только пациенты 2-й группы, пациенты 1-й группы с АГ и манифестированным ААНК имели II, III-IV (критическая ишемия) стадии ХИНК.

Таблица 20

Сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов с ААНК с учетом стадии ХИНК

Группы Параметры	I стадия	II стадия	III - IV стадии	Уровень значимости			
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
RWTT, мс	128 [122;132]	119 [111;130]	120 [112;123]	0,115	1	0,006	0,005
PWV _{ao} , м/с	10,4 [9,4;11,4]	11 [10,3;11,5]	11 [10,3;12,3]	0,74	1	0,83	0,37
AIX, %	-6 [-16,5;10]	7 [-13;20]	16 [-10;29]	0,185	0,662	0,004	0,004
AASI	0,4 [0,3;0,5]	0,49 [0,37;0,59]	0,48 [0,43;0,63]	0,89	0,91	0,75	0,194

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между I и II стадиями, p₂₋₃ – значимость различий между II и III-IV стадиями, p₁₋₃ – значимость различий между I и III-IV стадиями, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимо более низкие значения RWTT (мс) были выявлены у пациентов с критической

ишемией нижних конечностей по сравнению с больными с бессимптомным течением ААНК ($p=0,006$). Отличий между показателями RWTT у пациентов с I и II стадией, а также II и III-IV стадиями выявлено не было ($p>0,05$).

Анализ значений AIx свидетельствует о существенно более высоких значениях у пациентов с выраженными нарушениями кровообращения нижних конечностей (16[-10;29] %), которые значимо превосходили показатели пациентов с бессимптомным ААНК (-6 [-16,5;10] %, $p=0,004$). Различия пациентов с II стадией ХИНК не были статистически значимы в сравнении с больными I стадией и критической ишемией нижних конечностей ($p>0,05$).

Таким образом, при оценке параметров сосудистой жесткости с учетом стадии ХИНК было выявлено, что, несмотря на наличие гемодинамически значимых стенозов, клиническую манифестацию заболевания у пациентов со II стадией ХИНК, статистически значимое увеличение артериальной ригидности наблюдалось только у пациентов с III-IV стадиями ХИНК, сопровождающимся значительным нарушением периферического кровоснабжения. То есть у этих пациентов отмечается не только критическая ишемия нижних конечностей, но и существенно повышается риск развития ССО.

Не меньший интерес представляет взаимосвязь параметров сосудистой жесткости со степенью стенозирования артерий нижних конечностей. Проведя корреляционный анализ взаимосвязи показателя AIx, характеризующего артериальную ригидность и степени стенозирования (%) артерий нижних конечностей была установлена прямая связь умеренной силы ($r=0,303$, $p=0,005$).

Таким образом, прогрессирование ишемии нижних конечностей и увеличение клинической симптоматики у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК ассоциировано с увеличением сосудистой жесткости, а именно уменьшением RWTT и увеличением AIx, особенно выраженное у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. В тоже время, увеличение артериальной ригидности, определяемое по значениям RWTT и AIx, может являться маркером неблагоприятного течения ХИНК, своевременное выявление которого – необходимое условие для сохранения конечностей.

3.3.2 Анализ параметров артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей с учетом гиполипидемической терапии

Одним из факторов, влияющих на артериальную жесткость, является гиперхолестеринемия. В связи с этим, особую роль играет применение липидснижающей терапии. Пациенты, включенные в исследование, получали статины в 38,3% случаев, при этом частота назначения между группами значимо не отличалась ($p=0,22$). Другие гиполипидемические препараты не назначались. С учетом степени стенозирования артерий нижних конечностей и сопутствующей патологии важно отметить, что все пациенты 1-й группы имели очень высокий ССР, среди пациентов с АГ и бессимптомным ААНК 10,3% имели высокий и 89,7% очень высокий ССР. 40% больных АГ без сопутствующего ААНК были отнесены к категории высокого и 60% очень высокого ССР. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VII пересмотра (2020 г.), целевым уровнем ХС ЛПНП для пациентов высокого и очень высокого риска являются значения менее 1,8 ммоль/л и 1,4 ммоль/л соответственно. Анализ полученных результатов показал, что целевые значения ХС ЛПНП не были достигнуты у пациентов всех групп (таблица 21). При межгрупповом анализе не было выявлено значимых отличий при сравнении уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ. Уровень ХС ЛПНП у пациентов 1-й группы (0,98 [0,82; 1,15] ммоль/л) был статистически значимо ниже соответствующих значений у пациентов 2-й и 3-й групп.

Сравнительная характеристика показателей липидного профиля у пациентов исследуемых групп

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg}
ОХС, ммоль/л	4,59 [3,51; 5]	4,56 [3,8; 5,69]	4,41 [3,82; 5,57]	0,82	0,7	0,99	0,76
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,27 [2,52; 3,81]	2,93 [2,59; 4]	3,06 [2,49; 4,1]	0,89	0,92	0,99	0,94
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98 [0,82; 1,15]	1,22 [0,95; 1,4]	1,1 [0,93; 1,32]	0,009	0,53	0,04	0,021
ТГ, ммоль/л	1,21 [0,96; 1,82]	1,14 [0,98; 1,59]	1,15 [0,93; 1,48]	0,6	0,82	0,75	0,54

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами, p_{mg} – межгрупповое сравнение. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Особый интерес представляет влияние липидснижающей терапии на жесткость сосудистой стенки. В связи с этим, пациенты каждой группы были распределены в две подгруппы в зависимости от приема статинов. Первая подгруппа – пациенты, не получавшие гиполипидемические препараты, вторая подгруппа – регулярно принимавшие статины. Считали пациентов приверженными к статинотерапии, если длительность приема составляла более 1 года, а также на основании расширенной версии опросника Мориски-Грина (MMAS-8).

В 1-й группе пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК статины получали 30,4% человек, во 2-й – 48,7% и в 3-й – 37,1% человек, при этом частота назначения значимо не отличалась между группами (p=0,22). Из всех пациентов, получавших статины, 4,3% принимали симвастатин, в 74% случаев – аторвастатин и в 21,7% случаев был назначен розувастатин. В 1-й группе пациентов доза аторвастатина в среднем составила 17,7±4,4 мг, розувастатина – 10 мг, во 2-й группе средняя доза симвастатина составила 15±7 мг, аторвастатина – 20±7,7 мг и

розувастатина – $11,67 \pm 4$ мг, пациенты с АГ без сопутствующего ААНК получали аторвастатин в дозе $21 \pm 7,4$ мг или розувастатин в средней дозе $6,67 \pm 2,9$ мг.

Распределение пациентов с учетом приема статинов и их доз представлено на рисунке 30.

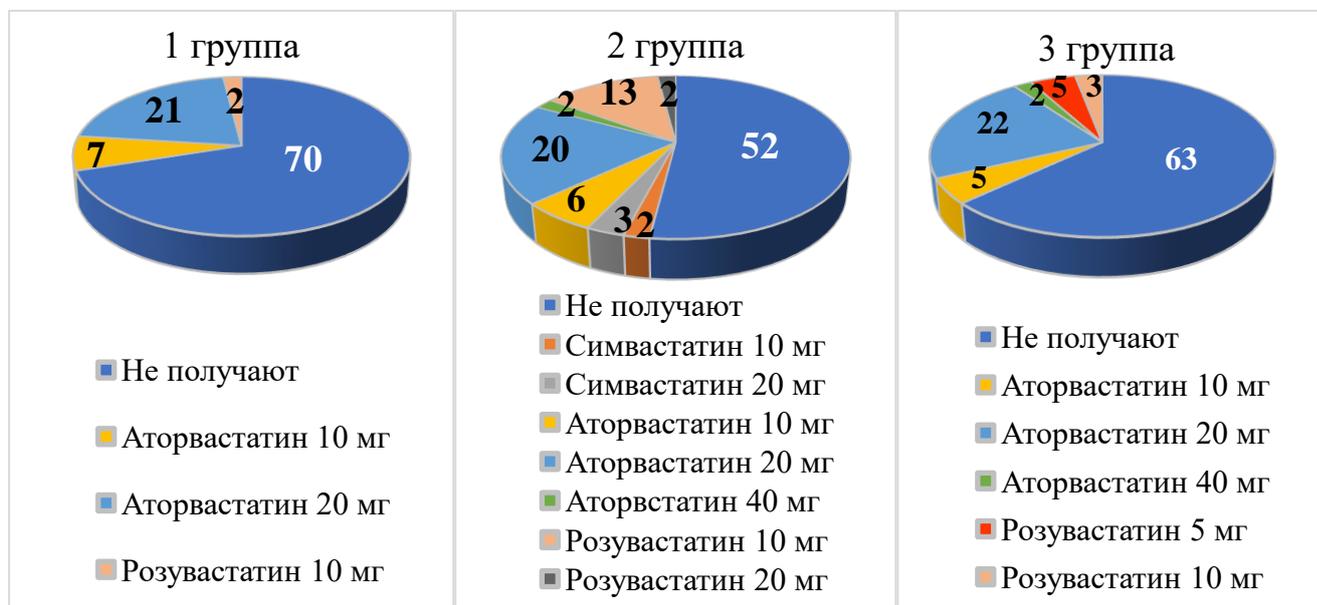


Рисунок 30. Распределение пациентов с учетом приема статинов и их доз у пациентов исследуемых групп

Сравнительная характеристика показателей липидного профиля у пациентов исследуемых групп с учетом приема статинов представлена в таблице 22.

Сравнительная характеристика показателей липидного профиля с учетом приема статинов у пациентов
исследуемых групп

Параметры		ОХС, ммоль/л	р	ХС ЛПНП, ммоль/л	р	ХС ЛПВП, ммоль/л	р	ТГ, ммоль/л	р
Группы									
1 группа	1 ⁿ	4,84 [3,89; 5,34]	0,046	3,38 [2,7; 3,87]	0,044	0,85 [0,74; 1,07]	0,031	1,19 [0,95; 1,67]	0,5
	2 ⁿ	3,64 [3,18; 4,91]		1,59 [1,29; 3,7]		1,03 [0,87; 1,19]		1,23 [1,02; 2,09]	
2 группа	1 ⁿ	5,47 [4,5; 6,2]	0,0001	3,83 [2,8; 4,15]	0,001	1,27 [1,13; 1,41]	0,113	1,42 [1,06; 1,8]	0,053
	2 ⁿ	3,67 [3,46; 4,03]		2,58 [2,51; 2,77]		0,99 [0,81; 1,3]		1,1 [0,95; 1,14]	
3 группа	1 ⁿ	5,56 [4; 6,08]	0,005	4,1 [2,9; 4,32]	0,004	1,17 [0,95; 1,35]	0,6	1,24 [1,02; 1,75]	0,041
	2 ⁿ	3,95 [3,4; 4,47]		2,76 [2,37; 3,06]		1,1 [0,91; 1,31]		1,02 [0,78; 1,32]	

Примечание: р – значимость различий между 1 и 2 подгруппами; ⁿ – подгруппа.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что уровень ОХС (ммоль/л) статистически значимо ниже в подгруппе 2 по сравнению с 1-й подгруппой у пациентов всех трех групп ($p < 0,05$). Значения ХС ЛПНП (ммоль/л) значимо ниже у пациентов, принимавших статины в 1-й (1,59 [1,29; 3,7] ммоль/л, $p = 0,044$), 2-й (2,58 [2,51; 2,77] ммоль/л, $p = 0,001$) и 3-й (2,76 [2,37; 3,06] ммоль/л, $p = 0,004$) группах. Более высокие значения ХС ЛПВП выявлены у пациентов 2-й подгруппы 1-й группы, имевших АГ и выраженный ААНК (1,03 [0,87; 1,19] ммоль/л, $p = 0,031$). Вместе с тем в группах пациентов, принимавших статины, отсутствие достигнутых целевых значений ХС ЛПНП (ммоль/л) для пациентов высокого и очень высокого риска, обусловлено, очевидно, низкими дозами гиполипидемических препаратов.

В таблице 23 представлена сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК с учетом приема статинов.

Таблица 23

Сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов первой и второй подгрупп 1-й группы

Подгруппы Параметры	1 подгруппа	2 подгруппа	p
RWTT, мс	119 [109;133]	120 [114;130]	0,06
PWV _{ao} , м/с	10,9 [10,3;11,8]	11 [10,2;12,4]	0,59
ASI, мм.рт.ст.	186,5 [151;220]	168 [139;191]	0,03
AI _x , %	14 [-0,75;31]	6 [-11,7;23,5]	0,02
dP/dt _{max} , мм рт. ст./с	564 [462;701]	537 [461;633]	0,27
AASI	0,49 [0,43;0,63]	0,46 [0,28;0,59]	0,14

Примечание: p – значимость различий между 1 и 2 подгруппами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты 1-й группы, получавшие статины имели статистически значимо более низкие значения ASI и AI_x в сравнении с пациентами первой подгруппы, что свидетельствует о положительном влиянии гиполипидемической терапии на жесткость сосудистой

стенки, несмотря на недостижение целевых значений ХС ЛПНП. Отчетливая тенденция к положительной динамике была выявлена при сравнении значений RWTT у пациентов первой и второй подгрупп. Значения PWV_{ao}, dP/dt_{max}, AASI статистически значимо не отличались ($p>0,05$).

В таблице 24 представлена сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК.

Таблица 24

Сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов первой и второй подгрупп 2-й группы

Подгруппы	1 подгруппа	2 подгруппа	p
RWTT, мс	126,5 [122;132]	127 [120;137]	0,77
PWV _{ao} , м/с	10,1 [9,4;11,3]	11,2 [9,8;12,2]	0,17
ASI, мм.рт.ст.	165 [125;222]	149 [138;175]	0,07
AI _x , %	-5 [-13,5;11,5]	-11 [-19;-3]	0,25
dP/dt _{max} , мм рт. ст./с	650,5 [488,5;743]	585 [502;681]	0,56
AASI	0,44 [0,32;0,55]	0,39 [0,31;0,49]	0,39

Примечание: p – значимость различий между 1 и 2 подгруппами.

При анализе параметров ригидности у пациентов 2-й группы с АГ и бессимптомным ААНК не было выявлено статистически значимых отличий между пациентами первой и второй подгрупп ($p>0,05$). Однако, при оценке значений ASI была выявлена тенденция к более низкому значению данного показателя у пациентов второй подгруппы в сравнении с пациентами, не получавшими статины. При этом значения ASI позволяют отнести пациентов обеих подгрупп к категории умеренного риска ИБС. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что несмотря на статистически значимые отличия в показателях липидного профиля (ОХС и ХС ЛПНП) у пациентов первой и второй подгрупп, липидснижающая терапия низкой интенсивности, недостижение целевых значений ХС ЛПНП

позволяют объяснить отсутствие различий между параметрами сосудистой жесткости у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК.

В таблице 25 представлена сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов с АГ без ААНК первой и второй подгрупп.

Таблица 25

Сравнительная характеристика параметров артериальной жесткости у пациентов первой и второй подгрупп 3-й группы

Подгруппы Параметр	1 подгруппа	2 подгруппа	р
RWTT, мс	125[113;128]	125,5[123;129]	0,044
PWV _{ао} , м/с	11,3 [10,3;11,7]	10 [9,3;10,9]	0,004
ASI, мм.рт.ст.	173 [139;187]	169 [127;199]	0,99
AI _x , %	-11 [-28;4,2]	-14 [-20;-2,5]	0,77
dP/dt _{max} , мм рт. ст./с	603,5[522;814]	655[574;760]	0,96
AASI	0,49 [0,37;0,55]	0,35 [0,3;0,46]	0,07

Примечание: р – значимость различий между 1 и 2 подгруппами.

Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимо более высоких значениях RWTT, а также более низких показателях PWV_{ао} у пациентов второй подгруппы в сравнении с пациентами первой подгруппы, следовательно, пациенты с АГ без статинотерапии имеют более высокую жесткость сосудистой стенки.

Сравнительная характеристика PWV_{ао} (м/с) у пациентов первой и второй подгрупп исследуемых групп представлена на рисунке 31.

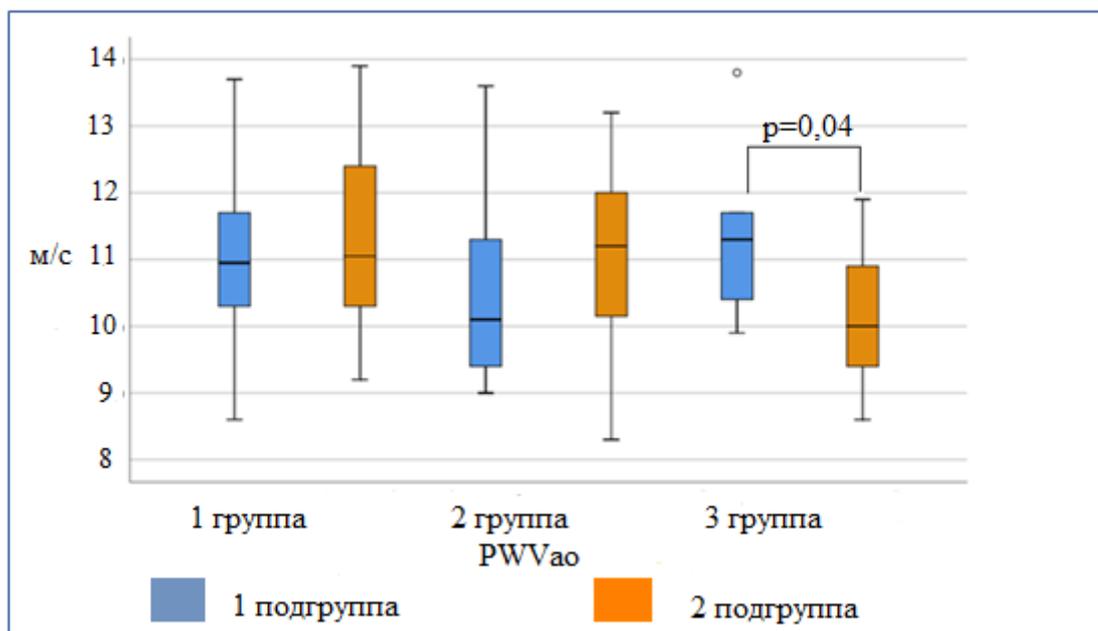


Рисунок 31. Сравнительная характеристика PWVao (м/с) у пациентов первой и второй подгрупп исследуемых групп

Значимые отличия были выявлены только у пациентов с АГ без сопутствующего периферического атеросклероза, что может свидетельствовать о том, что применение липидснижающей терапии наиболее эффективно на этапе формирования АГ в отсутствии фоновых заболеваний.

Сравнительная характеристика ASI (мм рт. ст.) у пациентов первой и второй подгрупп исследуемых групп представлена на рисунке 32.

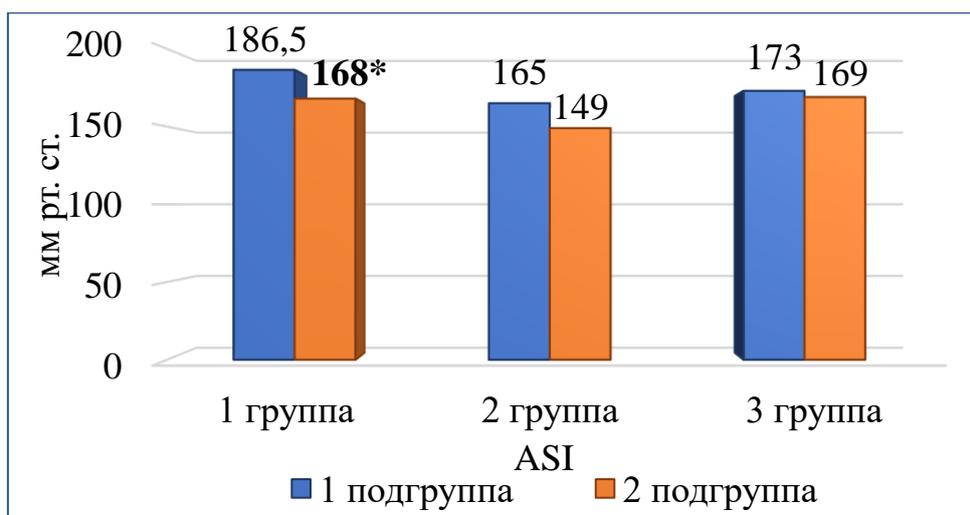


Рисунок 32. Сравнительная характеристика ASI (мм рт. ст.) у пациентов первой и второй подгрупп исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 2-й подгруппой.

Наиболее значимые отличия в значениях показателя ASI между подгруппами были выявлены у пациентов с АГ и выраженным ААНК, что свидетельствует о важности применения статинов для уменьшения выраженности артериальной ригидности, а, следовательно, снижения риска развития ИБС.

Сравнительная характеристика AIx (%) у пациентов 1-й и 2-й подгрупп исследуемых групп представлена на рисунке 33.

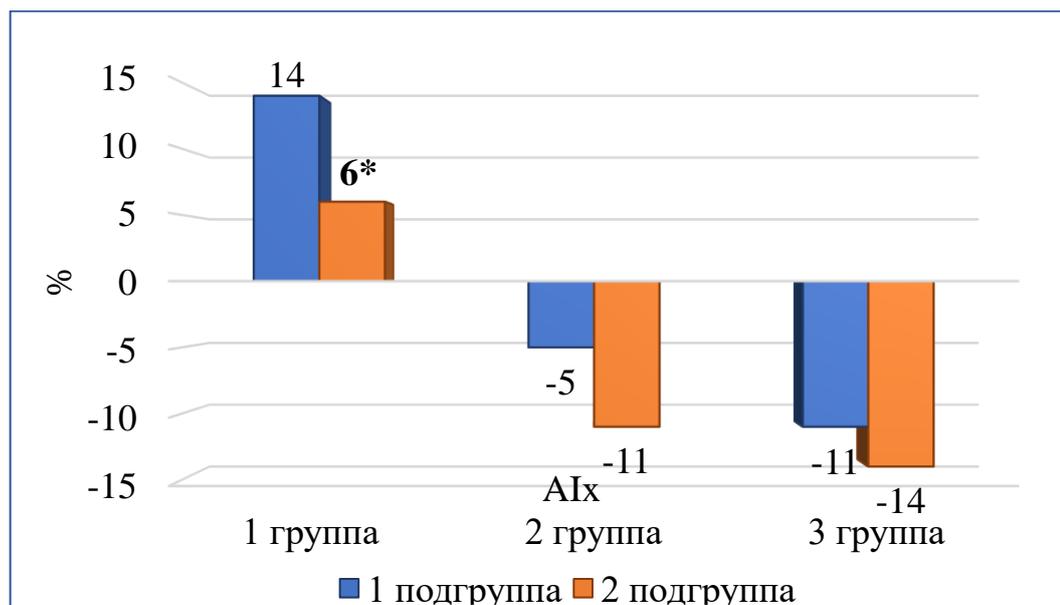


Рисунок 33. Сравнительная характеристика AIx (%) у пациентов первой и второй подгрупп исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 2-й подгруппой.

Проводя оценку значений AIx на фоне терапии статинами, статистическая значимость была выявлена только у пациентов 1-й группы с АГ и клинически манифестированным ААНК. Вместе с тем все показатели AIx 1-й группы и первой подгруппы 2-й группы были отнесены к категории «повышенных» значений, что может быть следствием увеличения жесткости сосудистой стенки в результате взаимного влияния высоких значений АД и периферического атеросклероза.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии статинов на артериальную ригидность, несмотря на недостижение целевых значений ХС ЛПНП в условиях реальной клинической практики, что позволяет уточнить механизмы влияния статинов на ССР.

3.4 ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В таблице 26 представлены структурно-функциональные показатели ЛЖ сердца у пациентов исследуемых групп.

Таблица 26

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей ЛЖ

Группы Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	Уровень значимости		
				p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
ФВ, %	55 [54;57]	58,5 [55,5;60]	60 [57;64]	0,02	0,02	0,001
ТМЖП, мм	15 [14;16]	14 [12,5;15,5]	12 [11;14]	0,06	0,006	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	13,4 [13;14]	13 [12;14]	12 [11;13]	0,35	0,01	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	177,5 [151;197]	147,5 [130;167]	132 [110;163]	0,004	0,09	0,0001
V _{E/A} , м/с	0,72 [0,68;0,83]	0,71 [0,64;0,78]	0,71 [0,6;0,76]	0,215	0,34	0,273

Примечание: p₁₋₂ – значимость различий между 1 и 2 группами, p₂₋₃ – значимость различий между 2 и 3 группами, p₁₋₃ – значимость различий между 1 и 3 группами. Апостериорный анализ проведен с поправкой Бонферрони.

Сравнительный анализ значений ФВ продемонстрировал нормальные значения систолической функции ЛЖ у всех пациентов, включенных в исследование, однако, наиболее высокие значения регистрировались у пациентов с АГ без ААНК, которые были значимо выше показателей пациентов с АГ и сопутствующим бессимптомным ААНК (p=0,02), а также значимо выше показателей у больных АГ и клинически манифестированным ААНК (p=0,001). Статистически значимо более низкие значения у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы (p=0,02) свидетельствуют о том, что несмотря на наличие сохранной ФВ у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК, прогрессирование

атеросклеротического процесса сопровождается снижением функциональной активности ЛЖ.

Оценка толщины стенок ЛЖ (ТМЖП, ТЗСЛЖ) выявила более высокие показатели у пациентов 1-й и 2-й групп, которые были значимо выше соответствующих показателей у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$). Следует отметить, что все пациенты, включенные в исследование, имели утолщение задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (> 11 мм), что характерно для больных АГ.

Для более точной оценки степени гипертрофии миокарда ЛЖ был выполнен анализ ИММЛЖ, который продемонстрировал, что у всех пациентов исследуемых групп регистрировалось увеличение ИММЛЖ, указывающее на наличие гипертрофии ЛЖ (рисунок 34). Не было выявлено значимых отличий между показателями в 2-й и 3-й группах ($p > 0,05$). При этом у пациентов с АГ и выраженным ААНК определялись максимальные значения ИММЛЖ, которые были существенно выше соответствующих значений у пациентов 2-й ($p = 0,004$) и 3-й ($p = 0,0001$) групп.

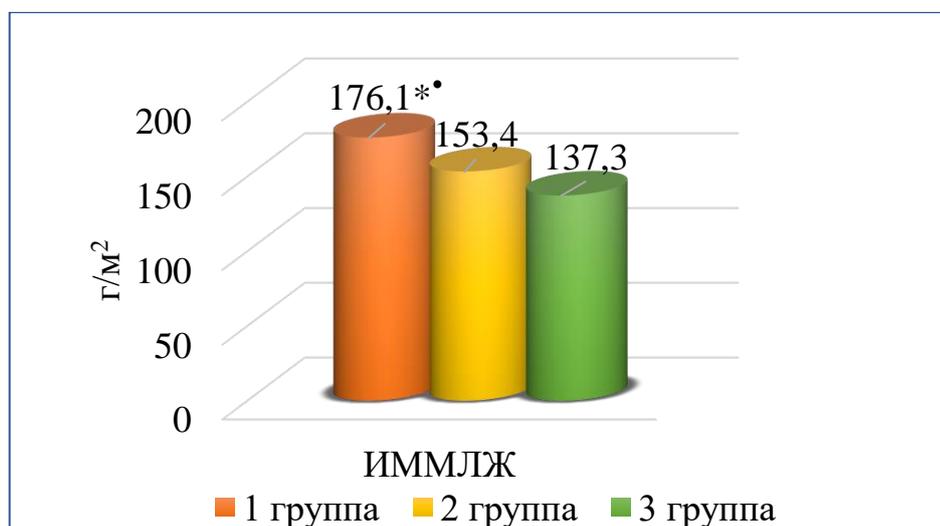


Рисунок 34. Сравнительная характеристика ИММЛЖ (г/м^2) у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 2-й группой, • – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Заслуживает внимания выявленная прямая корреляционная связь между значениями ИММЛЖ (г/м^2) и степенью стеноза (%) артерий нижних конечностей

по данным УЗТС ($r=0,255$, $p=0,019$) (рисунок 35) у пациентов обеих групп с АГ и сопутствующим ААНК. При увеличении степени стенозирования на 1% следует ожидать увеличение ИММЛЖ на $0,28 \text{ г/м}^2$.

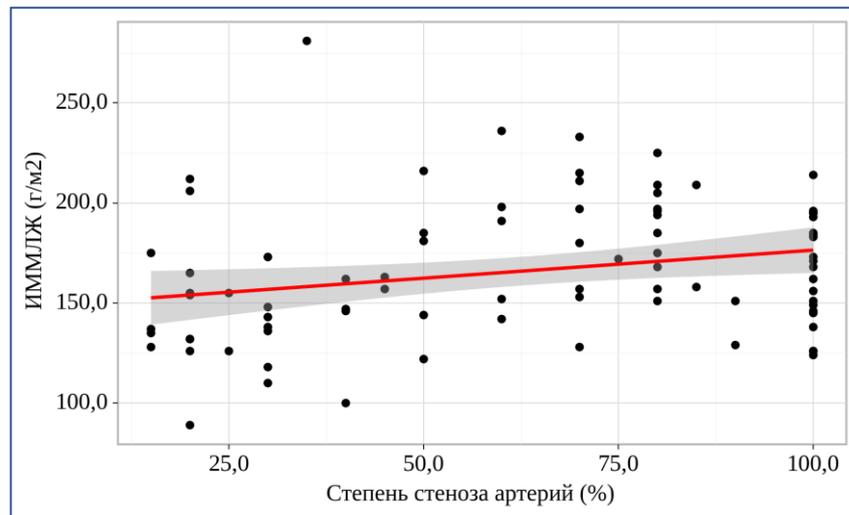


Рисунок 35. Взаимосвязь показателей ИММЛЖ и степени стенозирования (%) артерий нижних конечностей у пациентов с АГ и ААНК

Оценка диастолической функции ЛЖ позволила выявить наличие диастолической дисфункции 1 типа у пациентов всех групп ($E/A < 1$), при этом не было значимых отличий в отношении максимальных скоростей потоков в фазу ранней и поздней диастолы ($p > 0,05$), что согласуется с данными литературы, согласно которым наличие АГ считается одним из главных факторов развития диастолической дисфункции ЛЖ [150].

При анализе структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп (рисунок 36) было выявлено, что нормальная геометрия ЛЖ встречалась только у пациентов с АГ без сопутствующего ААНК (8,6%). Большинство пациентов, включенных в исследование, имели концентрическую гипертрофию ЛЖ. При этом, в 1-й группе было выявлено значимо большее количество больных с концентрической гипертрофией ЛЖ в сравнении с пациентами с АГ без сопутствующего ААНК ($p < 0,001$). Выявленная отчетливая тенденция к большему числу пациентов с данным типом геометрии ЛЖ у пациентов 2-й группы в сравнении с 3-й группой ($p = 0,053$), а также пациентов 1-й

группы в сравнении с 2-й группой ($p=0,06$) свидетельствует о том, что прогрессирование периферического атеросклероза у больных АГ ассоциировано с более выраженной нагрузкой на миокард ЛЖ, и как следствие, более значимыми структурными изменениями миокарда ЛЖ.

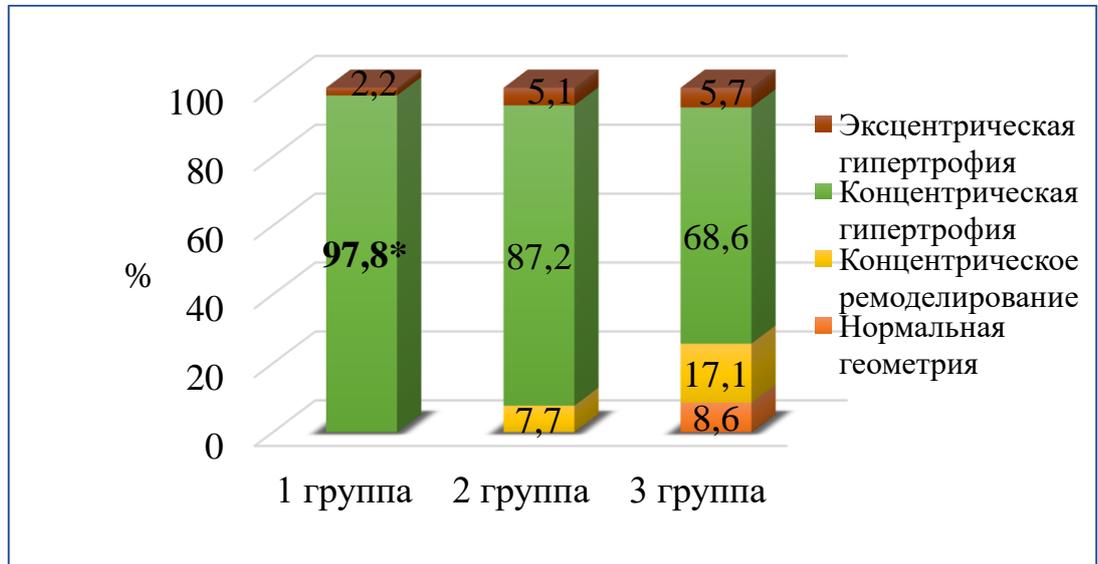


Рисунок 36. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с 3-й группой.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

АГ является одним из факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [116]. Распространенность АГ в России по данным национального исследования ЭССЕ-РФ, составляет около 44% [60]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, оптимизацию первичной профилактики, увеличение охвата диспансеризацией населения, продолжается увеличение числа людей, страдающих повышенным АД, и прогнозируется их дальнейший рост до 1,5 млрд к 2025 году [13].

Одним из главных органов-мишеней при АГ является сосудистая стенка. Длительное воздействие высоких цифр АД приводит к формированию сосудистого ремоделирования, является одним из факторов развития процессов атеросклероза и артериосклероза. Так, около половины случаев смерти от инсульта и ИБС связаны с повышением САД [30]. Ремоделирование представляет собой процессы, включающие функциональные и морфологические изменения. В свою очередь, последние характеризуются уменьшением просвета сосуда в результате увеличения толщины медиального слоя, снижением содержания эластических волокон и увеличением содержания коллагена [25]. Описанные изменения в артериях крупного и среднего калибра приводят к повышению артериальной ригидности. Увеличение сосудистой жесткости ассоциировано с увеличением риска развития ИБС, инсультов, аневризм брюшного отдела аорты, а также является предиктором развития ССС [7, 12, 106, 138]. В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь между увеличением артериальной ригидности и атеросклеротическим поражением каротидного и коронарного русла, в том числе субклинического [94].

Наименее изученной остается проблема атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Известно, что ААНК нередко представлен компонентом многососудистого атеросклеротического процесса [56]. Так, более 50% больных с ААНК страдают ИБС или имеют атеросклероз каротидного бассейна [41]. Пациенты с ААНК имеют высокий риск развития кардиоваскулярных событий. Согласно регистру REACH риск ССО у пациентов с

ААНК приравнивается к риску больных с ОКС в анамнезе [169]. По данным Фрамингемского исследования около 40% больных с манифестным ААНК умирает в течение 10 лет с момента выявления заболевания [189].

АГ является значимым фактором риска развития атеросклероза, в том числе ААНК. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что повышение САД ассоциировано с увеличением риска развития ААНК, а также неблагоприятных исходов течения ААНК – ампутаций конечности и смерти [72]. Наличие АГ у мужчин в возрасте 40-79 лет увеличивает риск развития ААНК в 2,42 раза [79]. Согласно результатам проведенного мета-анализа 147 исследований, пациенты с сочетанием АГ и заболеваниями периферических артерий имеют высокий риск развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой недостаточности [146]. В тоже время, сопутствующий атеросклероз периферических артерий у пациентов с АГ является дополнительным фактором, обуславливающим изменения магистральных артерий, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией ГМК и повышением сосудистой жесткости. Описанные изменения приводят к увеличению ОПСС, и как следствие, еще более выраженному росту значений АД. Известно, что даже бессимптомное течение ААНК сочетается с увеличением на 20% риска развития фатальных и не фатальных кардиоваскулярных событий [41, 56].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению показателей центральной гемодинамики, центральному САД и ПАД, а также центральному АІх, как основных параметров, наиболее точно характеризующих нагрузку на стенки крупных артерий и миокард ЛЖ. В большом количестве исследований было продемонстрировано, что значения ЦАД и центрального АІх являются самостоятельными предикторами риска развития кардиоваскулярных событий [90, 85, 94].

Многочисленные работы, посвященные изучению суточного профиля периферического и центрального АД, артериальной ригидности, включали пациентов с АГ в сочетании с различными заболеваниями: СД 2 типа, предиабетом, метаболическим синдромом, ИБС, патологией щитовидной железы и другими [36, 38, 45, 46, 79, 83]. Однако, исследования, в которых оценивались показатели

суточного профиля АД, а также параметры сосудистой жесткости у больных с сочетанием АГ и сопутствующим периферическим атеросклерозом, малочисленны. В связи с этим, особый интерес, представляет изучение показателей периферического и центрального АД, а также артериальной ригидности у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК.

Для анализа суточного профиля АД и сосудистой жесткости 120 больных, включенных в исследование, были распределены в 3 группы (1-я группа – пациенты с АГ и сопутствующим клинически манифестированным ААНК, 2-я группа – пациенты с АГ и бессимптомным течением ААНК, 3-я группы – пациенты с АГ без ААНК), что позволило оценить влияние сопутствующего ААНК с учетом степени его клинических проявлений на течение АГ и сосудистое ремоделирование, т.е. изучить последовательность изменений анализируемых показателей при прогрессировании ААНК.

Сопоставимость офисных значений АД, а также длительности течения АГ в исследуемых группах позволили провести достоверный статистический анализ полученных результатов исследования. Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, целевые значения АД, согласно офисным измерениям, не были достигнуты у всех пациентов, включенных в исследование (рисунок 37).

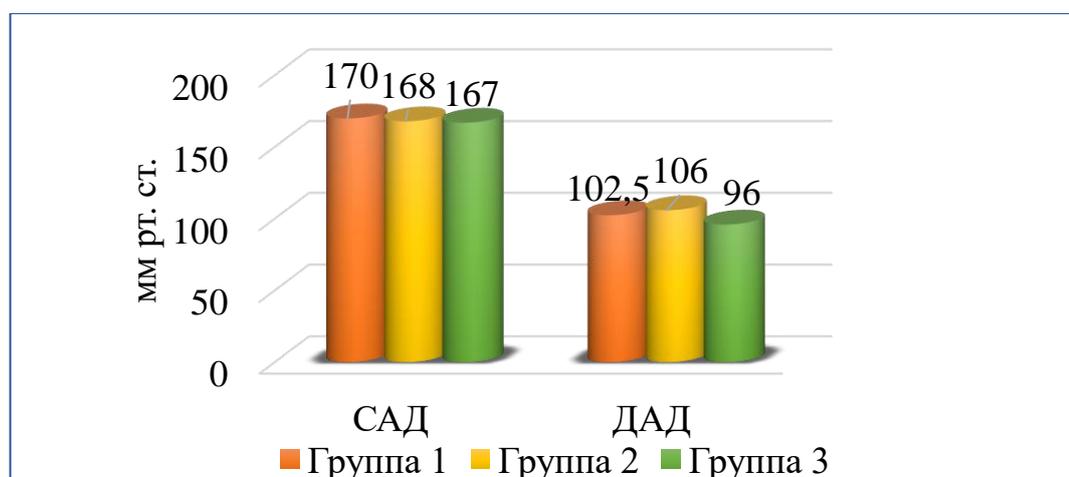


Рисунок 37. Сравнительная характеристика офисных значений САД (мм рт. ст.) и ДАД (мм рт. ст.) у пациентов исследуемых групп

Пациентам всех групп было выполнено УЗТС артерий нижних конечностей с целью выявления атеросклеротического поражения и оценки степени стенозирования артериального русла (%). Проведенный анализ дистанции безболевого ходьбы, позволил определить стадию ХИНК. У пациентов 1-й группы была установлена вторая, третья и четвертая стадии ХИНК (50%, 28,2% и 21,8%). Все пациенты 2-й группы с бессимптомным ААНК имели первую стадию ХИНК (100%). Средние показатели степени стеноза артерий нижних конечностей при разных стадиях ХИНК у пациентов 1-й и 2-й групп представлены на рисунке 38.

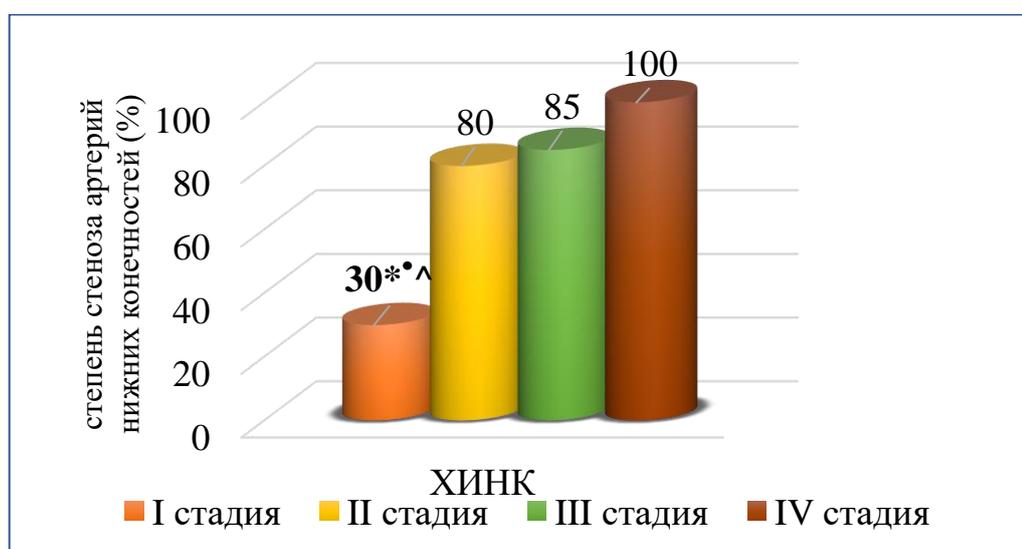


Рисунок 38. Сравнительная характеристика степени стеноза (%) артерий нижних конечностей у пациентов первой и второй групп с разными стадиями ХИНК

Примечание: * – $p < 0,0001$ в сравнении с II стадией, • – $p < 0,0001$ в сравнении с III стадией, ^ – $p < 0,0001$ в сравнении с IV стадией.

У всех пациентов, включенных в исследование, была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, о чем свидетельствует повышенный ИММЛЖ и диастолическая дисфункция, но более выраженные изменения определялись у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп. В каждой группе преобладало ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии, причем более высокий процент был выявлен у пациентов 1-й группы. Полученные результаты свидетельствуют о прогрессировании ремоделирования левых отделов сердца у

пациентов с АГ и ААНК, которое особенно выражено у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК.

Важным представляется анализ результатов СМАД у пациентов с АГ и разной степенью выраженности ААНК, что позволило определить особенности суточного профиля АД и сосудистого ремоделирования на каждом этапе прогрессирования ААНК.

Анализ показателей СМАД (рисунок 39) выявил, что у пациентов с АГ без ААНК регистрировались нормальные значения САД за все временные промежутки в сравнении с больными АГ и сопутствующим ААНК. Не было выявлено статистически значимых отличий между показателями САД у пациентов 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$), однако была установлена тенденция к регистрации более высоких дневных значений САД у пациентов 2-й группы. В группе пациентов с АГ и манифестированным ААНК определялись более высокие показатели дневного САД ($p = 0,01$), а также отчетливая тенденция к регистрации более высоких значений среднесуточного и ночного САД в сравнении с пациентами с АГ и бессимптомным течением ААНК, что позволяет сделать вывод о более неблагоприятном течении АГ у пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Полученные результаты, а именно более высокие значения САД у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК, по-видимому, обусловлены как увеличением ОПСС за счет наличия атероматозных бляшек, приводящих к сужению диаметра артерий, так и структурными изменениями сосудистой стенки в результате нарушенного соотношения эластин-коллаген и пролиферацией ГМК меди [81].

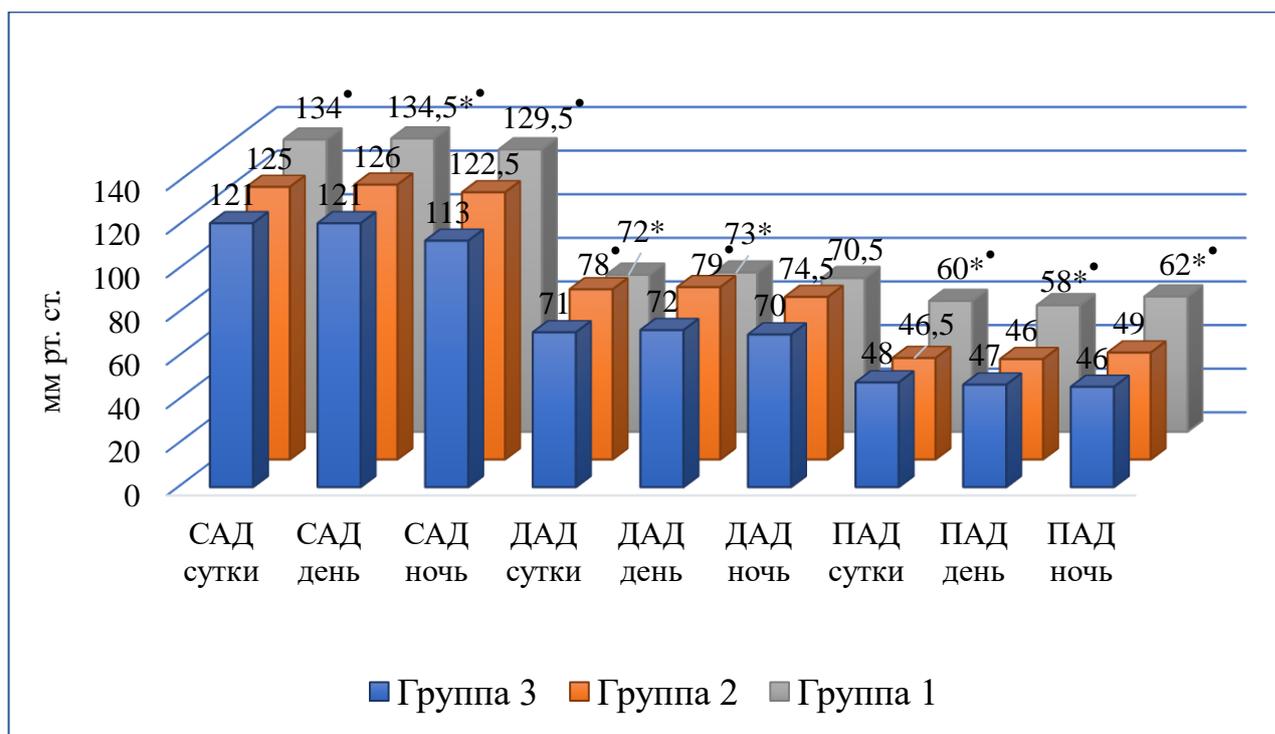


Рисунок 39. Сравнительный анализ показателей АД по данным СМАД у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 2-й группой, • – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Показатели среднесуточного и дневного ДАД у всех пациентов исследуемых групп были в пределах нормальных значений [65], что, возможно, обусловлено проводимой антигипертензивной терапией. Вместе с тем оценка уровня ДАД позволила выявить значимо более высокие значения среднесуточного и дневного ДАД у пациентов с АГ и бессимптомным течением ААНК в сравнении с больными АГ без сопутствующего ААНК ($p=0,02$). Важно отметить, что у пациентов 2-й группы выявлялся бóльший процент пациентов с повышенным ДАД в дневной период и в течение суток (31%), по сравнению с пациентами 3-й группы (7% и 14% соответственно). При анализе в ночные часы у пациентов 2-й группы выявлены повышенные значения ДАД (>70 мм рт. ст.) с тенденцией к регистрации более высоких значений в сравнении с 3-й группой ($p=0,1$). Вероятно, более высокие значения ДАД у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК в сравнении с больными АГ без ААНК обусловлены повышением тонуса крупных артерий, большей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной

дисфункцией при наличии атеросклеротического поражения. Особого внимания заслуживает сравнительная оценка показателей ДАД у больных АГ с клинически выраженным ААНК. Выявлены значимо более низкие значения среднесуточного и дневного ДАД у пациентов с АГ и манифестированным ААНК в сравнении с больными АГ и бессимптомным течением ААНК ($p < 0,05$). Полученные результаты, по-видимому, обусловлены нарушением эластических свойств магистральных артерий, приводящих к увеличению СРПВ и раннему возвращению отраженной волны в аорту, что является причиной увеличения САД и снижения ДАД при выраженном периферическом атеросклерозе.

При оценке ПАД за все временные промежутки не было выявлено значимых отличий при сравнении показателей 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$). Вместе с тем у пациентов 1-й группы регистрировались значимо более высокие среднесуточные, дневные и ночные показатели ПАД, в сравнении с пациентами 2-й группы ($p = 0,001$). Известно, что увеличение $\text{ПАД} \geq 60$ мм рт. ст. является предиктором развития сердечной недостаточности и других ССЗ, и рассматривается как фактор, определяющий ССР у пациентов с АГ [5]. В исследовании RUMA было продемонстрировано, что увеличение среднесуточного ПАД более 53 мм рт. ст. ассоциировано с увеличением риска развития ССЗ и смертности, главным образом, от ИМ [182]. Таким образом, выявленные высокие значения ПАД у пациентов 1-й группы свидетельствуют как о более выраженном поражении сосудистой стенки как органа-мишени, так и более высоком риске развития кардиоваскулярных событий.

Интересным представляется оценка показателей ВАД, увеличение которой является самостоятельным значимым фактором риска развития ССЗ [14, 29]. Согласно данным мета-анализа [101], повышение среднесуточной и дневной вариабельности САД ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности, а повышение ночной вариабельности САД с риском развития кардиоваскулярных событий. Eguchi K. et al. в своей работе подтвердили значимость ночной вариабельности САД и ДАД в развитии ОКС и внезапной сердечной смерти [207]. В многочисленных исследованиях была

продемонстрирована взаимосвязь ВАД с атеросклеротическим поражением сосудов, а также с артериальной жесткостью [122, 134, 207].

У пациентов 2-й и 3-й групп показатели среднесуточной и дневной вариабельности САД была в пределах нормальных значений (<15 мм рт. ст.), различий между группами не установлено. Выявлены повышенные значения среднесуточной и дневной вариабельности САД (>15 мм рт. ст.) у пациентов 1-й группы с АГ и клинически манифестированным ААНК. Полученные показатели значимо не отличались от значений во 2-й группе, однако тенденция к регистрации более высоких значений дневной вариабельности САД, а также выявленные нормальные значения среднесуточной и дневной вариабельности САД у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК позволяют сделать вывод о влиянии и этого фактора на ССР при прогрессировании ААНК.

Вариабельность показателей ДАД за все временные промежутки статистически значимо не отличалась между группами и соответствовала нормальным значениям у пациентов всех групп.

Известно, что не только уровень АД, но и длительность его повышения в течение суток определяет ССР. В некоторых исследованиях была установлена более выраженная зависимость показателей ИММЛЖ, размеров левых камер сердца от индексов гипертонической нагрузки в сравнении с абсолютными значениями АД [4]. Проведенный анализ индексов нагрузки давлением позволил выявить повышенные значения ИВ САД день (более 20%) у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК разной степени выраженности, у пациентов 3-й группы показатели были в пределах нормы. Несмотря на отсутствие значимых межгрупповых отличий, выявленная тенденция к регистрации более высоких значений у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с больными АГ без ААНК ($p=0,1$) свидетельствует о бóльшем риске ССО у пациентов с АГ и периферическим атеросклерозом, так как длительное повышение АД в течение суток приводит к более значимому воздействию на органы-мишени. Значения ИВ ДАД день были в пределах нормальных значений у пациентов всех исследуемых групп, наиболее высокие значения ИВ ДАД день были зарегистрированы у пациентов с АГ и

бессимптомным ААНК в сравнении с пациентами 3-й группы ($p=0,02$), что соответствует изменениям, полученным при оценке абсолютных значений ДАД. Анализ ИВ ДАД ночь выявил повышенные значения, особенно у пациентов 1-й и 2-й групп, однако значимых отличий между группами выявлено не было.

Не менее интересным представляются результаты анализа ИП АД – величины площади, зависящей не только от длительности и степени гипертензии, но и от времени анализа. Оценка ИП САД свидетельствует о том, что наименьшие значения показателя регистрировались у пациентов с АГ без сопутствующего ААНК, вместе с тем прослеживалась отчетливая тенденция к увеличению показателя ИП САД при сочетании с бессимптомным ААНК. Кроме того у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК по сравнению с показателями в группе больных АГ без ААНК отмечались статистически значимо более высокие значения ИП ДАД ($p<0,05$), что соответствует результатам анализа параметров ДАД и ИВ ДАД, и, по-видимому, обусловлено повышением тонуса сосудистой стенки, увеличением артериальной ригидности с повышением ОПСС. При сравнительном анализе ИП САД у пациентов 1-й и 2-й групп выявленная тенденция к регистрации более высоких значений у пациентов с АГ и манифестированным ААНК указывает на бóльшую нагрузку на миокард ЛЖ и другие органы-мишени у больных АГ при сочетании с выраженным ААНК. Наиболее низкие значения ИП ДАД, зарегистрированные у пациентов 1-й группы, которые значимо отличались от показателей во 2-й группе ($p<0,05$), очевидно, обусловлены значительным уменьшением эластических свойств артерий.

Заслуживает внимания оценка СИ или степени снижения ночного АД у пациентов исследуемых групп. Известно, что нарушения циркадного ритма характерны для больных АГ, СД 2 типа, НТГ, ХБП, с синдромом обструктивного апноэ сна [53, 125]. Патологические типы суточных кривых ассоциированы с развитием различных заболеваний. Так, для больных с СИ по типу «нон-диппер» характерна большая частота развития ГЛЖ, нарушений мозгового кровообращения, ИБС, ИМ и ХБП [126, 154]. Вместе с тем у пациентов с чрезмерным снижением ночного АД чаще выявляются безболевого формы ишемии

миокарда и инсульты [178]. Установлена связь ночной гипертензии с увеличением ИММЛЖ, а также симптоматической АГ [5].

При оценке СИ по САД не было значимых отличий в частоте встречаемости различных нарушений циркадного ритма между пациентами 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$). Вместе с тем анализ СИ САД позволил установить, что для пациентов 1-й группы характерна бóльшая частота встречаемости пациентов с нарушениями циркадного ритма по типу «найт-пикер» ($p = 0,045$) при сравнении с пациентами 2-й группы и меньшее количество пациентов с нормальным типом СИ – «диппер» ($p = 0,045$) при сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп. Полученные данные позволяют включить манифестированный ААНК в перечень заболеваний, для которых характерна ночная гипертензия, а следовательно, таким пациентам необходимо включать в схему обследования СМАД. Статистически значимо большее количество пациентов с недостаточным снижением ДАД в ночные часы у пациентов с АГ и выраженным ААНК по сравнению с больными АГ и субклиническим ААНК ($p = 0,003$), вероятно, носит условный характер, учитывая исходно низкие абсолютные значения ДАД у пациентов 1-й группы.

Анализ циркадного ритма АД позволяет сделать вывод о том, что у больных АГ при наличии сопутствующего клинически выраженного ААНК следует учитывать более неблагоприятное течение АГ, бóльшую нагрузку на органы-мишени, следовательно, более высокий риск ССО.

Одной из основных задач исследования явилось изучение параметров центральной гемодинамики. Определение ЦАД позволяет оценить степень ремоделирования сосудистого русла в крупных артериях, причем центральное САД характеризует истинную нагрузку на сосудистую стенку и миокард ЛЖ (постнагрузку), а центральное ДАД - уровень коронарной перфузии в период диастолического наполнения [28]. Во многих работах было продемонстрировано более значимое влияние на риск ССО уровня ЦАД в сравнении с периферическим АД [57, 176].

Известно, что разница между периферическим и центральным АД может составлять более 20 мм рт. ст. за счет увеличения пульсовой волны в результате

феномена амплификации [19], однако, величина среднего АД и ДАД могут иметь схожие абсолютные значения при измерении в аорте и на периферии. Важное значение амплификации обусловлено обеспечением достаточного уровня АД и капиллярного кровотока, позволяющего выполнить адекватную перфузию органов и тканей.

При проведении межгруппового анализа параметров суточного профиля ЦАД (рисунок 40) было выявлено, что у пациентов с АГ и сопутствующим бессимптомным ААНК регистрируются значимо более высокие значения среднесуточного САДао в сравнении с больными АГ без ААНК ($p=0,04$), что свидетельствует о нарушении эластических свойств магистральных артерий у пациентов с АГ при сочетании с субклиническим атеросклерозом периферических артерий. Не было выявлено значимых отличий в значениях САДао за все временные промежутки между пациентами 1-й и 2-й групп, однако, более низкие значения среднесуточного и дневного ДАДао, а также более высокие среднесуточные значения ПАДао позволяют сделать вывод о выраженном снижении эластических свойств магистральных артерий, следовательно, более высоком риске ССО у пациентов с АГ при сочетании с клинически манифестированным ААНК.

Более высокие значения центрального ДАД у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК сопоставимы с изменениями ДАД, измеренного на плечевой артерии. Так, у пациентов 2-й группы выявлены статистически значимо более высокие значения среднесуточного и дневного ДАДао в сравнении с больными 3-й группы ($p=0,02$), что может быть обусловлено рядом факторов, в том числе временным увеличением эластичности сосудистой стенки за счет инфильтрации пенстыми клетками на начальных стадиях атеросклероза.

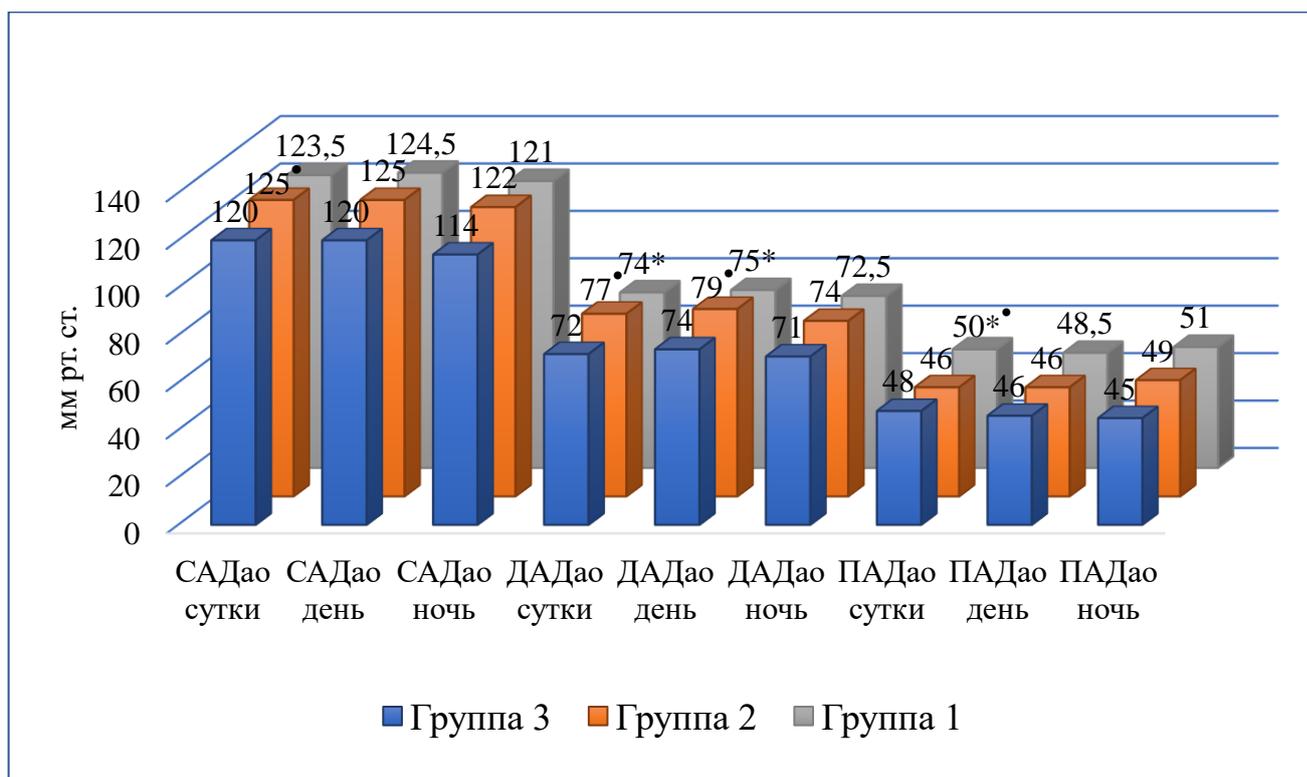


Рисунок 40. Сравнительный анализ показателей центрального АД у пациентов исследуемых групп

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 2-й группой, • – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой.

Интересным представляется анализ вклада феномена амплификации в величину периферического АД в зависимости от уровня ЦАД. Результаты сравнительного анализа продемонстрировали незначительные отличия между показателями центрального и периферического АД у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК (< 10 мм рт. ст.). Снижение амплификации пульсового давления свидетельствует о значительном нарушении транспортной и проводящей функций артерий в результате структурных изменений сосудистой стенки на фоне АГ и периферического атеросклероза. Выявленные изменения, а именно снижение амплификации пульсового давления, может быть причиной нарушения капиллярного кровотока и неадекватного кровоснабжения органов и тканей у данной категории больных.

При анализе AIXao, PPA, ED и SEVR, характеризующих жесткость сосудистой стенки магистральных артерий, не выявлено значимых отличий между

пациентами 2-й и 3-й групп. Оценка АІХао у пациентов 1-й и 2-й групп позволила выявить значимое увеличение показателей у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК в сравнении с больными АГ и субклиническим ААНК ($p < 0,05$). При оценке АІХао с учетом стадии ХИНК, отмечалось увеличение показателей по мере развития атеросклеротического поражения, которое было особенно выражено на стадии критической ишемии нижних конечностей. Кроме того, была выявлена прямая зависимость значений АІХао от степени стеноза артерий нижних конечностей ($r = 0,345$, $p = 0,001$) (рисунок 41). Полученные отличия свидетельствуют о прогрессивном ухудшении эластических свойств сосудистой стенки как при уменьшении просвета сосуда атеросклеротической бляшкой по данным УЗТС, так и при нарастании клинических проявлений ААНК.

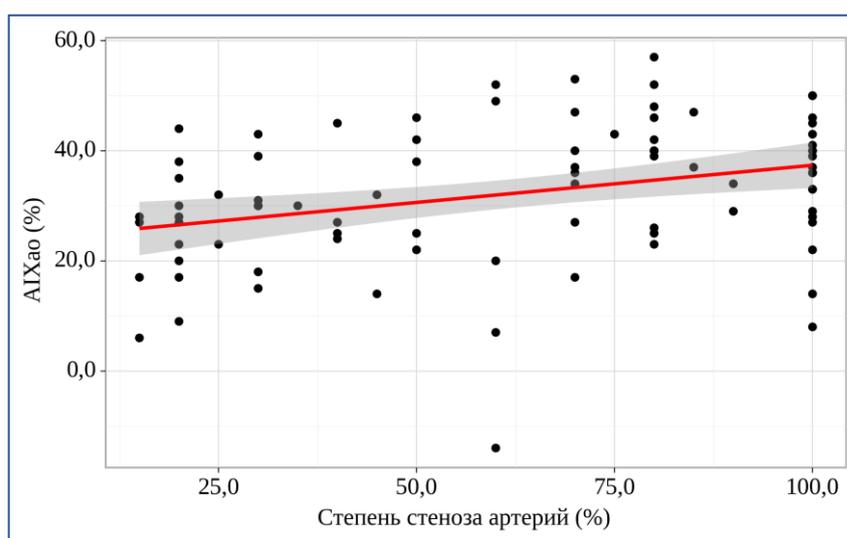


Рисунок 41. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя АІХао (%) от степени стеноза артерий (%)

Зависимость показателя АІХао от степени стенозирования (%) артерий нижних конечностей с помощью программы IBM SPSS Statistica можно описать уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{АІХао}} = 0,135 \times X_{\text{Степень стеноза артерий}} + 23,852$, согласно которому при увеличении степени стенозирования на 1% следует ожидать увеличение АІХао на 0,135%.

Несмотря на отсутствие значимых отличий между показателями PPA и SEVR у пациентов 1-й и 2-й групп, тенденция к регистрации более низких значений у

пациентов с АГ и манифестированным ААНК также позволяет судить об увеличении артериальной ригидности, а также косвенно, о нарушении функции ЛЖ, бóльшей нагрузке на его стенки, и систолической дисфункции при прогрессировании атеросклероза периферических артерий.

Особое внимание в работе уделено оценке параметров сосудистой жесткости (RWTT, PWV_{ao}, ASI, AI_x, dP/dt_{max}, AASI) у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности. При анализе показателей сосудистой жесткости у пациентов 2-й и 3-й групп не было продемонстрировано существенных отличий между RWTT, PWV_{ao}, ASI, AI_x и AASI. Значимо более низкие значения RWTT, а также более высокие показатели PWV_{ao}, AI_x и AASI у пациентов 1-й группы в сравнении с показателями во 2-й группе ($p < 0,05$) позволяют сделать вывод о вкладе выраженного атеросклеротического поражения в ухудшение эластических свойств артерий, которое прогрессивно увеличивается с увеличением тяжести заболевания.

Следует отметить, что при проведении анализа RWTT и AI_x у больных АГ и ААНК с учетом стадии ХИНК, значимо более низкие значения RWTT и более высокие показатели AI_x у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сравнении с бессимптомным течением, позволяют сделать вывод о том, что выраженное нарушение кровоснабжения нижних конечностей сопровождается уменьшением времени возврата отраженной волны, приводит к увеличению ПАД и постнагрузки на ЛЖ. Кроме того, была выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы между значениями AI_x и степенью стенозирования (%) артерий нижних конечностей по данным ультразвукового исследования ($r=0,303$, $p=0,005$) (рисунок 42) у пациентов обеих групп с АГ и сопутствующим ААНК. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым, значения AI_x увеличиваются по мере прогрессирования ААНК [107, 168], что свидетельствует о более высоком риске общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ при сочетании с выраженным ААНК.

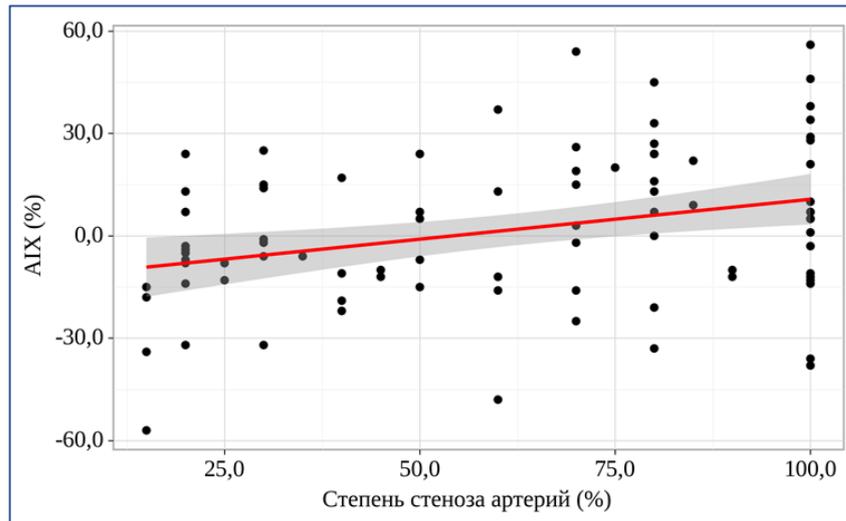


Рисунок 42. Взаимосвязь показателей AIX и степени стеноза (%) артерий нижних конечностей у пациентов с АГ и ААНК

При увеличении степени стенозирования на 1% следует ожидать увеличение AIX на 0,234%.

В ходе исследования был проведен анализ взаимосвязи параметров сосудистой жесткости и показателей центрального и периферического АД (таблица 27) с целью выявления, с одной стороны, вклада АГ в развитие и прогрессирование сосудистой жесткости, с другой стороны, артериальной ригидности в изменения суточного профиля АД.

Оценка полученных результатов позволила сделать вывод о том, что, как изменение суточного профиля АД способствует росту артериальной ригидности, и, следовательно, более выраженному поражению органов-мишеней, так и увеличение сосудистой жесткости у больных АГ и сопутствующим ААНК сопровождается увеличением САД и ПАД в аорте и на периферии, что ухудшает течение АГ и способствует прогрессированию периферического атеросклероза.

Взаимосвязь параметров сосудистой жесткости и показателей центрального и периферического САД, ПАД у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности

Параметр	1 группа		2 группа	
Характеристика корреляционной связи				
	r/r _{xy}	p	r/r _{xy}	p
АІх, %				
САДао, мм рт. ст.	-	-	0,381	0,017
ПАДао, мм рт. ст.	-	-	0,369	0,021
ААСІ				
САДао, мм рт. ст.	0,375	0,01	-	-
ПАДао, мм рт. ст.	0,528	0,0002	0,487	0,002
САД, мм рт. ст.	0,291	0,049	-	-
Вариабельность САД, мм рт. ст.	0,301	0,042	-	-
ПАД, мм рт. ст.	0,518	<0,001	0,514	<0,001
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	0,596	<0,001	0,632	<0,001

Примечание: r – сила связи, связь статистически значима при $p < 0,05$.

Таким образом, особенностями суточного профиля АД и сосудистой жесткости у пациентов с АГ при сочетании с бессимптомным ААНК по сравнению с пациентами с АГ без сопутствующего ААНК являются: значимо более высокие среднесуточные значения САД в аорте, среднесуточные и дневные значения ДАД в аорте и на периферии, более высокие показатели ИВ ДАД в дневной период и ИП ДАД.

К особенностям суточного профиля АД у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК по сравнению с больными АГ и бессимптомным ААНК следует отнести следующие: значимо более высокие значения дневного САД, более низкие значения среднесуточного и дневного ДАД в аорте и на периферии, более низкие индексы «нагрузки давлением» по ДАД (ИВ ДАД в дневной период, ИП ДАД, нормированного ИП ДАД), более высокие значения периферического ПАД во все временные промежутки и более высокие показатели

среднесуточного центрального ПАД, а также меньшее число больных с нормальной степенью снижения САД ночью, значимо более частая встречаемость повышения САД в ночные часы (41,3% «найт-пикеров»). К особенностям сосудистой жесткости у пациентов с АГ и манифестированным ААНК следует отнести более высокие значения PWV_{ao}, AI_x, ASI, AASI и более низкие показатели RWTT, а также более высокие значения AI_X_{ao}, что свидетельствует об увеличении сосудистой жесткости по сравнению с больными АГ и бессимптомным течением ААНК, которое особенно выражено на стадии критической ишемии нижних конечностей.

Интересным представляется оценка параметров сосудистой жесткости с учетом приема статинов, в связи с этим каждая группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – пациенты, не получавшие статины, 2-я подгруппа – пациенты, регулярно принимавшие статины. Считали пациентов приверженными к статинотерапии, если длительность приема составляла более 1 года, а также на основании результатов опроса по расширенной версии опросника Мориски-Грина (MMAS-8). Группы были сопоставимы по частоте назначения липидснижающих препаратов ($p=0,22$), из всех классов статинов наибольшее предпочтение отдавалось аторвастатину (74%). Следует отметить, что, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию, все пациенты исследуемых групп не достигали целевых значений ХС ЛПНП, а при проведении межгруппового анализа показателей липидограммы, статистически значимые отличия регистрировались только при оценке ХС ЛПВП: более низкие значения определялись у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й ($p=0,009$) и 3-й ($p=0,04$) групп, что позволяет сделать вывод о неэффективно проводимом лечении в условиях реальной клинической практики.

Согласно данным литературы, нарушения липидного обмена являются фактором риска развития как АГ, так и заболеваний, ассоциированных с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки [34]. Необходимо отметить, что результаты исследований, изучающих взаимосвязь дислипидемии с эластическими свойствами артерий достаточно противоречивы. Так, в некоторых

исследованиях было выявлено уменьшение СРПВ при увеличении ХС ЛПВП и уменьшении значений ХС ЛПНП [202]. Wu G.R. et al. в своих работах продемонстрировали значимую связь уровня ТГ с жесткостью магистральных и периферических артерий [78]. Вместе с тем в некоторых работах было показано увеличение растяжимости сосудистой стенки при увеличении уровня ХС ЛПНП, однако выявленные изменения были характерны для ранних стадий атеросклеротического поражения [147], другие исследования не выявили взаимосвязи между СРПВ, как основного маркера сосудистой жесткости, и значениями ХС ЛПНП [115].

При проведении внутригруппового анализа параметров сосудистой жесткости у пациентов с АГ и клинически выраженным ААНК с учетом приема статинов было выявлено, что на фоне гиполипидемической терапии регистрируются значимо более низкие значения ASI и AIX ($p < 0,05$), а также наблюдается тенденция к определению более высоких значений RWTT ($p = 0,06$), что может свидетельствовать о положительном влиянии статинов на артериальную ригидность, несмотря на недостижение целевых уровней ХС ЛПНП.

Анализ параметров сосудистой жесткости с учетом приема статинов у пациентов с АГ и бессимптомным ААНК выявил тенденцию к регистрации более низких значения ASI ($p < 0,07$) у пациентов 2-й подгруппы. Отсутствие более значимых отличий между подгруппами, несмотря на более низкие значения ОХС и ХС ЛПНП у пациентов 2-й подгруппы ($p < 0,05$), может быть обусловлено недостижением целевых значений ХС ЛПНП при применении низкоинтенсивной гиполипидемической терапии в реальной клинической практике.

Оценка параметров сосудистой жесткости с учетом приема статинов у пациентов 3-й группы выявила более низкие значения RWTT, а также более высокие показатели PWV_{ao} у пациентов первой подгруппы, что позволяет судить о том, что пациенты с АГ без статинотерапии имеют более высокую сосудистую жесткость в сравнении с пациентами с АГ, получающими липидснижающую терапию.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии статинов на артериальную ригидность, особенно у пациентов 1-й группы, что позволяет уточнить механизмы снижения ССР на фоне статинотерапии у пациентов с АГ и периферическим атеросклерозом. Вместе с тем следует учитывать отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП и сохранение дислипидемии у пациентов всех подгрупп, получавших статины. В связи с этим можно считать, что влияние на параметры сосудистой жесткости обусловлено не только гиполипидемическим действием, но и плеiotропными эффектами статинов.

Выявленная низкая частота назначения статинов в клинической практике, прием низких и средних терапевтических доз препаратов, недостижение целевых значений ХС ЛПНП (все пациенты высокого и очень высокого риска) демонстрируют проблему практического здравоохранения в отношении тактики ведения пациентов с АГ и сопутствующим ААНК.

Таким образом, полученные результаты исследования позволили выявить особенности суточного профиля центрального, периферического АД и сосудистой жесткости, взаимосвязь показателей АД и параметров сосудистой жесткости, выявить особенности взаимоотношений артериальной ригидности, показателей центральной гемодинамики со степенью стенозирования артерий нижних конечностей, а также оценить влияние гиполипидемической терапии на артериальную жесткость у пациентов с АГ и сопутствующим ААНК разной степени выраженности. Наличие бессимптомного ААНК у пациентов с АГ, несмотря на отсутствие клинических проявлений периферического атеросклероза, уже сопровождалось изменениями суточного профиля периферического и центрального АД, повышающими риск сердечно-сосудистых событий. В тоже время, при наличии манифестированного ААНК выявлены не только более выраженные изменения суточного профиля АД на периферии и в аорте, но и значительное увеличение артериальной ригидности на стадии критической ишемии нижних конечностей, что требует оптимизации тактики ведения больных в связи с повышением ССР на фоне высокого риска потери конечности и развития хирургических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены особенности суточного профиля АД и ЦАД у больных АГ при сочетании с бессимптомным ААНК: более высокие показатели центрального и периферического ДАД, индексов нагрузки по ДАД, а также САД в аорте по сравнению с больными АГ без ААНК, что позволяет судить о влиянии бессимптомного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей на течение АГ.

2. Для пациентов с АГ при сочетании с манифестированным ААНК характерны более высокие показатели периферического и центрального САД и ПАД, более низкие значения ДАД в аорте и на периферии, и индексов нагрузки по ДАД, большее число больных с повышением САД в ночное время (41,3%), чем у пациентов с бессимптомным ААНК, что обусловлено влиянием выраженного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей на суточный профиль АД.

3. При сравнительном анализе параметров сосудистой жесткости у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК выявлены следующие особенности: более высокие показатели PWV_{ao} , AIx_{ao} , AIx , $AASI$, а также более низкие значения RWT , чем у больных АГ без ААНК или с сопутствующим бессимптомным ААНК, между которыми не установлены значимые отличия, что позволяет судить о выраженном увеличении сосудистой жесткости при прогрессировании атеросклероза периферических артерий.

4. Выявлены взаимосвязи между параметрами суточного профиля периферического и центрального АД и показателями сосудистой жесткости у больных АГ при наличии бессимптомного ААНК ($AASI$ и ПАД в аорте и на периферии, $AASI$ и вариабельности ПАД, AIx и САД, AIx и ПАД в аорте), а также у больных АГ при сочетании с манифестированным ААНК ($AASI$ и САД в аорте и на периферии, $AASI$ и вариабельности САД, $AASI$ и ПАД в аорте и на периферии, $AASI$ и вариабельности ПАД), что позволяет судить о взаимном влиянии параметров суточного профиля АД, атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и сосудистой жесткости.

5. Определены взаимоотношения параметров сосудистой жесткости со степенью стенозирования артерий нижних конечностей: AI_{Xa0} ($r=0,345$, $p=0,005$), AI_x ($r=0,303$, $p=0,005$). У пациентов с АГ и манифестированным ААНК при сравнении с бессимптомной стадией ХИНК значимое увеличение артериальной ригидности выявлено при развитии стадии критической ишемии нижних конечностей (III-IV стадии ХИНК), что свидетельствует о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений и необходимости оптимизации тактики ведения больных на данном этапе прогрессирования заболевания.

6. Применение статинов сопровождалось положительной динамикой показателей сосудистой жесткости (ASI , AI_x) у пациентов с АГ и манифестированным ААНК в условиях реальной клинической практики, что позволяет уточнить механизмы снижения ССР на фоне статинотерапии у пациентов с АГ и периферическим атеросклерозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В план обследования пациентов с АГ и сопутствующим ААНК необходимо включать СМАД в связи с особенностями суточного профиля АД при разной выраженности атеросклеротического поражения, что важно для выбора антигипертензивных препаратов и режима терапии.

У пациентов с АГ при наличии ААНК рекомендовано определять, помимо параметров сосудистой жесткости, центральное давление в аорте с целью дополнительной оценки поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистого риска.

Следует учитывать, что у больных АГ при развитии критической ишемии нижних конечностей повышается не только риск хирургических осложнений, но и сердечно-сосудистых событий на фоне выраженного увеличения сосудистой жесткости, что требует оптимизации антигипертензивной и липидкорректирующей терапии с достижением целевых уровней АД и ХС ЛПНП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая высокую распространенность сочетанной патологии при АГ, перспективным представляется дальнейшее изучение клинико-патогенетических особенностей АГ, поражения органов-мишеней, параметров сосудистой жесткости и центрального давления в аорте у пациентов с АГ и мультифокальным атеросклерозом.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ААНК – атеросклероз артерий нижних конечностей

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АСБ – атеросклеротическая бляшка

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВАД – вариабельность артериального давления

ГБ – гипертоническая болезнь

ГМК – гладкомышечные клетки

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИА – индекс аугментации

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБ – индекс времени

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИП – индекс площади

ИПН – нормированный индекс площади

ЛЖ – левый желудочек

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МЖП – межжелудочковая перегородка

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОХС – общий холестерин

ПАД – пульсовое артериальное давление
ПАДао – пульсовое артериальное давление в аорте
ПХ – перемежающаяся хромота
САД – систолическое артериальное давление
САДао – систолическое артериальное давление в аорте
СД – сахарный диабет
СИ – суточный индекс
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая смертность
ТГ – триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
УЗТС – ультразвуковое триплексное сканирование
ФВ – фракция выброса
ХБП – хроническая болезнь почек
ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦАД – центральное аортальное давление
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиографическое исследование
Эхо-КГ – эхокардиографическое исследование
AIx – индекс аугментации (augmentation index)
AIХао – индекс аугментации в аорте
AASI – амбулаторный индекс ригидности сосудов (ambulatory arterial stiffness index)
ASI – средний индекс ригидности артерий (arterial stiffness index)

dP/dt_{\max} – максимальная скорость нарастания артериального давления

ED – длительность периода изгнания ЛЖ (ejection duration)

E/A – отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ

PPA – амплификация пульсового давления (pulse pressure amplification)

PWV_{ao} – - скорость распространения пульсовой волны в аорте (pulse wave velocity)

RWTT – время распространения отраженной волны (reflected wave transit time)

SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока (subendocardial viability ratio)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, С. А. Нарушения артериального кровотока: учебно-методическое пособие / С. А. Алексеев, П. П. Кошевский, Н. Я. Бовтюк. – Минск: БГМУ, 2016. – С. 17-18.
2. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов / Ю. В. Котовская, А. Н. Рогоза, Я. А. Орлова, И. Н. Посохов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 95-109. – doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-109.
3. Анисимов, А. А. Безокклюзионная оценка динамики артериального давления по времени распространения пульсовой волны / А. А. Анисимов, З. М. Юлдашев, Ю. Г. Бибичева // Медицинская техника. – 2014. – № 2 (284). – С. 8-12.
4. Артемова, Н. М. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: учебно-методическое пособие / Н. М. Артемова, И. В. Везенова, А. В. Соколов. – Рязань: РИО РязГМУ, 2012. – 42 с.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Артериальная жесткость и сосудистое старение / Л. М. Ена, В. О. Артеменко, П. П. Чайло [и др.] // Практическая ангиология. – 2010. – № 2 (31). – С. 141-147.
7. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Э. Н. Оттева, Е. В. Клинкова, О. Г. Гарбузова [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С. 4-12.
8. Артериальная ригидность в связи с детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний / С. К. Малютина, С. В. Иванов, А. Н. Рябиков, М. Н. Рябиков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 72-78.

9. Ахмедов, В. А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В. А. Ахмедов, А. С. Шевченко, А. С. Исаева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 1-2. – С. 57-62.

10. Бадин, Ю. В. Что нового привнесет в реальную клиническую практику внедрение европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии? / Ю. В. Бадин, И. В. Фомин, Д. С. Поляков // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S7. – С. 47-52. – doi: 10.18087/cardio.2663.

11. Барбараш, О. Л. Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертензия. Особенности антигипертензивной терапии / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3 (378). – С. 12-16. – doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16.

12. Беззубцева, М. В. Прогностическое значение и пути коррекции вариабельности артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с осложненным течением гипертонической болезни / М. В. Беззубцева, С. А. Прибылов, Н. Н. Прибылова // Лечебное дело. – 2015. – № 2. – С. 29-34.

13. Бойцов, С. А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 4. – С. 4-14.

14. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии / О. Д. Остроумова, Е. В. Борисова, Т. М. Остроумова, А. И. Кочетков // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 62-72.

15. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте / А. А. Кастанаян, Е. И. Железняк, А. К. Хагуш [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 389-400.

16. Возрастные особенности динамической структуры волны пульсового артериального давления крови у человека / В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин, С. В.

Нестеров [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2009. – Т. 45, № 5. – С. 505-510.

17. Горбунов, В. М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты / В. М. Горбунов. – Москва: Логосфера, 2014. – 222 с. – ISBN 978-5-98657-051-8.

18. Давиденко, М. Н. Факторы, влияющие на уровень центрального аортального давления у пациентов зрелого и пожилого возраста с артериальной гипертонией 2-й степени / М. Н. Давиденко, С. Л. Постникова, О. А. Кисляк // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С. 27-35.

19. Дзяк, Г. В. Центральное аортальное давление на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Э. Л. Колесник // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 10. – URL: https://www.vidal.by/netcat_files/File/CAOD_Kolesnik.pdf (дата обращения: 24.10.2022).

20. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1 (38). – С. 7-40. – doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.

21. Дружилов, М. А. Скорость пульсовой волны в аорте как инструмент прогнозирования артериальной гипертензии при ожирении / М. А. Дружилов, О. Ю. Дружилова, Т. Ю. Кузнецова // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 416-422. – doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-416-422.

22. Дутикова, Е.Ф. Ультразвуковое исследование магистральных артерий конечностей / Е. Ф. Дутикова, Ю. В. Зияева // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва, 2019. – Вып. 27. – С. 10.

23. Заирова, А. Р. Объемная сфигмография сегодня / А. Р. Заирова, А. Н. Рогоза // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4, № 36 (373). – С. 8-18.

24. Казанцев, А. В. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей: возможности диагностики прогрессирующего типа течения / А. В. Казанцев, Е. А. Корымасов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 8 (122). – С. 88-92.

25. Кальцификация абдоминальной аорты при периферическом атеросклерозе: факторы риска и маркеры / М. В. Мельников, В. А. Зелинский, А. С. Жорина, Д. А. Чуглова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 3(16). – С. 33-38.

26. Клинические рекомендации. Заболевания артерий нижних конечностей. Москва. – 2016. – С. 16-17.

27. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия в XXI веке: Достижения, проблемы, перспективы / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. – 2-е изд. доп. перераб. – Москва: Бионика Медиа, 2015. – 364 с.

28. Котовская, Ю. В. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 26-33.

29. Котовская, Ю. В. Межвизитная вариабельность артериального давления: клиническое и прогностическое значение / Ю. В. Котовская, Е. А. Троицкая, Ж. Д. Кобалава // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 1. – С. 73-79. – doi: 10.18565/cardio.2014.1.73-79.

30. Лазуткина, А. Ю. Гипертрофия миокарда левого желудочка: вероятность развития и срок возникновения / А. Ю. Лазуткина, В. В. Горбунов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (67). – С. 52-55. – doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.52-55.

31. Лешкевич, И. А. Структура смертности от заболеваний, вызванных атеросклерозом и артериальной гипертензией / И. А. Лешкевич // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: Материалы IV Международной научной конференции, Москва, 20–23 ноября 2017 года. – Москва: «Буки-Веди», 2017. – С. 46-48. – URL: <https://moluch.ru/conf/med/archive/252/12824/> (дата обращения: 24.10.2022).

32. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ) / А. С. Алиева, М. А. Бояринова, Е. В. Могучая [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 241-251.

33. Мухамадеев, И. С. Критическая ишемия нижних конечностей: клиника, диагностика, хирургическое лечение: учебное пособие / И. С. Мухамадеев, А. А. Оборин, И. А. Березина. – Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, 2021. – 113 с. – ISBN 978-5-7812-0636-0.

34. Никитин, Ю. П. Жесткость сосудистой стенки и атеросклероз / Ю. П. Никитин, И. В. Лапицкая // Атеросклероз. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 3-17.

35. Оракова, Ф. Х. Современные методы оценки центрального АД и параметров артериальной ригидности / Ф. Х. Оракова, В. П. Кицышин // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19. – С. 792-799.

36. Особенности показателей суточного мониторирования Центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, С. В. Туркина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4 (64). – С. 46-49. – doi: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-46-49.

37. Оценка показателей центрального артериального давления ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, И. П. Сеницын, В. Ф. Долгушина // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 12. – С. 15-19.

38. Показатели центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в составе метаболического синдрома и в сочетании с субклиническим гипотиреозом / Л. А. Андреева, Л. А. Панченкова, А. И. Мартынов [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 4 (148). – С. 48-52.

39. Показатели эластичности магистральных артерий в норме: оценка двух методов диагностики в различных возрастных группах / Т. Х. Темирсултанова, О. В. Илюхин, В. В. Иваненко, Ю. М. Лопатин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4 (36). – С. 98-102.

40. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4-11. – doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.

41. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017: [статья редакционная] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 8. – С. 164-221. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.

42. Руководство пользователя по ВРLab с технологией Vasotens v.3.0 (редакция 04.2009). Часть 1. – Нижний Новгород: ООО Петр Телегин, 2009. – 167 с.

43. Связь артериальной жесткости с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у мужчин и женщин с ИБС / Я. А. Орлова, А. Е. Кузьмина, Г. В. Михайлов, Ф. Т. Агеев // Кардионеврология: сборник статей и тезисов II Национального конгресса. – Москва, 2012. – С. 146-152.

44. Сергиенко, В. А. Прогностическое значение изменений жесткости сосудистой стенки в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете (обзор литературы) / В. А. Сергиенко, А. А. Сергиенко // Проблемы эндокринной патологии. – 2017. – № 1 (59). – С. 98-110.

45. Скибицкий, В. В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и Центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией с ранними нарушениями углеводного обмена / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 127-134. – doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-127-134.

46. Скибицкий, В. В. Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центральное давление в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт / В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова, С. В.

Опольская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 56-66. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-56-66.

47. Слепухина, А. А. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети / А. А. Слепухина, Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 78-85. – doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-78-85.

48. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4-19. – doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

49. Состояние параметров жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией на фоне комплексной терапии цитопротекторами и сартанами / В. П. Михин, Ю. А. Болдырева, М. А. Чернятина, Н. И. Громнацкий // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 40-44.

50. Субклинический гипотиреоз и эссенциальная артериальная гипертония: особенности суточной динамики артериальной жесткости у коморбидных больных / Л. А. Андреева, Л. А. Панченкова, Е. А. Трошина [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 21-25. – doi: 10.26442/20751753.2019.4.190362.

51. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. (Методические вопросы) / А. Н. Рогоза, В. П. Никольский, Е. В. Ощепкова [и др.]. – Москва: Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 1997. – 44 с.

52. Суточный профиль АД и состояние мозгового кровотока при различных формах нарушения мозгового кровообращения / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Л. В. Проскурина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 5. – С. 91-96.

53. Суточный профиль артериального давления при хронических цереброваскулярных заболеваниях и нарушении дыхания во сне / Л. А. Гераскина, Г. Г. Шарипов, А. В. Фонякин, М. Ю. Максимова // Ульяновский медико-

биологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 21-30. – doi: 10.34014/2227-1848-2020-2-21-30.

54. Трансторакальная эхокардиография у взрослых: методические рекомендации / сост. Д. А. Дорошенко, М. А. Беневская, Н. Н. Ветшева // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Москва: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – Вып. 54. – С. 12.

55. Троицкая, Е. А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160-171. – doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

56. Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей / Е. М. Евсиков, В. И. Вечорко, Н. В. Теплова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 150-155. – doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-150-155.

57. Цветкова, Е. Е. Связь параметров Центрального аортального давления, офисного и суточного артериального давления с показателями поражения органов-мишеней / Е. Е. Цветкова, Л. Д. Латынцева, А. А. Кузнецов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 5. – С. 102-109. – DOI 10.15372/SSMJ20190512.

58. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения / А. А. Кузнецов, Е. Е. Цветкова, Д. В. Денисова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 11-17. – doi: 10.18087/cardio.2019.3.10235.

59. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31. – doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.

60. Шальнова, С. А. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России / С. А. Шальнова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 209-215. – doi: 10.15829/1728-8800-2020-2602.

61. Шляхто, Е. В. Основные направления и перспективы трансляционных исследований в кардиологии / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 33-37.

62. Яковлева, М. В. Эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность 14.01.05 «Кардиология» / Яковлева Маргарита Валерьевна. – Курск, 2020. – 128 с.

63. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J Hypertens. – 2013. – Vol. 31, No 7. – Pp. 1281-1357.

64. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J.-B. Ricco, M.-L. E.L. Bartelink // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2018. – Vol. 55. – Pp. 305-368.

65. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // J Hypertens. – 2018. – Vol. 36, No. 10. – Pp. 1953-2041.

66. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, No 33. – Pp. 3021-3104.

67. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 121-193. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826.

68. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / Jr. J. T. Wright, J. D. Williamson, P. K. Whelton [et al.] // *New England Journal Medicine*. – 2015. – Vol. 373, No 22. – Pp. 2103-2116.

69. Aging is associated with an earlier arrival of reflected waves without a distal shift in reflection sites / T. S. Phan, J. K. Li, P. Segers [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, No 9. – Pp. 1-10.

70. Altunkan, S. Arterial stiffness index as a screening test for cardiovascular risk: A comparative study between coronary artery calcification determined by electron beam tomography and arterial stiffness index determined by a VitalVision device in asymptomatic subjects / S. Altunkan, K. Oztas, B. Seref // *Eur. J. Int. Med.* – 2005. – Vol. 16, No 8. – Pp. 580-584.

71. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / Y. Li, J. G. Wang, E. Dolan [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47, No 3. – Pp. 359-364.

72. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / M. R. Jaff, C. J. White, W. R. Hiatt [et al.] // *J Endovasc Ther.* – 2015. – Vol. 22, No 5. – Pp. 657-671.

73. Annex, B. H. New Directions in Therapeutic Angiogenesis and Arteriogenesis in Peripheral Arterial Disease / B. H. Annex, J. P. Cooke // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, No 12. – Pp. 1944-1957.

74. 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. – Vol. 45, No 5. – Pp. 980-985.

75. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No. 7. – Pp. 636-646.

76. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease / J. Megnien, A. Simon, N. Denarie [et al.] // *Am J Hypertens.* – 1998. – Vol. 11, 3 Pt 1. – Pp. 293-301.

77. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients, a longitudinal study / P. Boutouyrie, A. I. Tropeano, R. Asmar [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39, No 1. – Pp. 10-15. – doi: 10.1161/hy0102.099031.

78. Arterial compliance and its influent factors in healthy chinese people / G. R. Wu, A. Q. Ma, Y. Yan, Y. T. Xi // *Am J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – Pp. 67A.

79. Arterial stiffnes and incidence of diabetes: a population-based cohort study / I. F. Muhammad, Y. Borne, G. Ostling [et al.] // *Diabetes care.* – 2017. – Vol. 40, No 12. – Pp. 1739-1745.

80. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke, the rotterdam study / F. U. S. Mattace-Raso, T. J. M. van der Cammen, A. Hofman [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, No 5. – Pp. 657-663.

81. Arterial stiffness: pathophysiological and genetic aspects / R. de O. Alvim, L. Santos, L. A. Bortolotto [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Sci.* – 2017. – Vol. 30, No. 5. – doi: 10.5935/2359-4802.20170053.

82. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting / G. Parati, J. E. Ochoa, C. Lombardi [et al.] // *Blood Press.* – 2013. – Vol. 22, No 6. – Pp. 345-354.

83. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry / P. Boutouyrie, D. Fliser, D. Goldsmith [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2013. – Vol. 29, No 2. – Pp. 1-9.

84. Assessment of stiffness of large to small arteries in multistage renal disease model: a numerical study / H. Obeid, V. Bikia, C. Fortier [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – Pp. 832858.

85. Association between arterial stiffness and blood pressure progression with incident hypertension: a systematic review and meta-analysis / A. Saz-Lara, R. M. Bruno, I. Caverro-Redondo [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – Pp. 798934.

86. Association between long term systolic blood pressure variability index and cognitive function in middle-aged and elderly people / J. Liu, Y. L. Huang, L. Song [et al.] // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi.* – 2016. – Vol. 44, No 6. – Pp. 548-554.

87. Association between nondipping of nocturnal blood pressure decreased and cardiovascular target organ damaged in strictly selected community- dwelling normotensives / S. Hoshida, K. Kario, Y. Hoshida [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 16, No 6. – Pp. 434-438.

88. Association between pulse pressure at discharge and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: From the KAMIR-Korean-NIH registry / H. W. Park, M. G. Kang, K. Kim [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2019. – Vol. 21, No 6. – Pp. 774-785.

89. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia / G. G. Westin, E. J. Armstrong, H. Bang [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No 7. – Pp. 682-690.

90. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD / C. J. McMullan, G. L. Bakris, R. A. Phillips, J. P. Forman // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, No 5. – Pp. 731-738.

91. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: Systematic review and meta-analysis / A. Kollias, S. Lagou, M. E. Zeniodi [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67, No 1. – Pp. 183-190. – doi: 10.1161/hypertensionaha.115.06066.

92. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study / T. van Sloten, G. F. Mitchell, S. Sigurdsson [et al.] // *J Psychiatry Neuroscience.* – 2015. – Vol. 41, No 3. – Pp. 162-168.

93. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men / M. M. Joosten, J. K. Pai, M. L. Bertolia [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308, No 16. – Pp. 1660-1667.

94. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes / M. Rafieian-Kopaei, M. Setorki, Monir Douidi [et al.] // *Int J Prev Med.* – 2014. – Vol. 5, No 8. – Pp. 927-946.
95. Baseline predictors of central aortic blood pressure: a PEAR substudy / R. Rosenwasser, N. K. Shah, S. M. Smith [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, No 3. – Pp. 152-158.
96. Baseline subendocardial viability ratio influences left ventricular systolic improvement with cardiac rehabilitation / E. Aslanger, B. Assous, N. Bihry [et al.] // *The Anatolian Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 17, No 1. – Pp. 37-43.
97. Basic mechanisms in atherosclerosis: the role of calcium / A. Kalampogias, G. Siasos, E. Oikonomou [et al.] // *Med Chem.* – 2016. – Vol. 12, No 2. – Pp. 103-113.
98. Beta-blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial / C. Espinola-Klein, G. Weisser, A. Jagodzinski [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58, No 2. – Pp. 148-154.
99. 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. – Vol. 33, No 5. – Pp. 1111-1117.
100. Bloch, S. Angiotensin and neurovascular coupling: beyond hypertension / S. Bloch, D. Obari, H. Girouard // *Microcirculation.* – 2015. – Vol. 22, No 3. – Pp. 159-167.
101. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / S. L. Stevens, S. Wood, C. Koshiaris [et al.] // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – PP. i4098.
102. Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5-year longitudinal study / C. McDonald, M. S. Pearce, S. R. Kerr [et al.] // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, No 1. – Pp. 140-147.
103. Blood pressure variability correlates with targetorgan damage in elderly patients with hypertension / Q. Q. Zhang, X. J. Zhang, B. B. Chang [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2011. – Vol. 42, No 2. – Pp. 252-255.

104. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome / H. Tomiyama, Y. Koji, M. Yambe [et al.] // *Circulation Journal*. – 2005. – Vol. 69, No 7. – Pp. 815-822.
105. Carotid artery stiffness in patients with symptomatic carotid artery disease with contralateral asymptomatic carotid artery disease and in patients with bilateral asymptomatic carotid artery disease: a cine phase-contrast carotid MR study / U. Sadat, A. Usman, S. P. S. Howarth [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc.* – 2014. – Vol. 23, No 4. – Pp. 743-748.
106. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis / T. T. van Sloten, S. Sedaghat, S. Laurent [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, No 19. – Pp. 2116-2125.
107. Cecelja, M. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease / M. Cecelja, P. Chowienczyk // *JRSM Cardiovasc Dis.* – 2012. – Vol. 1, No 4. – Pp. cvd.2012.012016.
108. Central aortic blood pressure from ultrasound wall-tracking of the carotid artery in children: comparison with invasive measurements and radial tonometry / L. Milne, L. Keehn, A. Guilcher [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, No 5. – Pp. 1141-1146.
109. Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: The Strong Heart Study / M. J. Roman, J. R. Kizer, T. Ali [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, Suppl. II. – Pp. 778.
110. Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging / G. Canton, D. S. Hippe, J. Sun [et al.] // *Med Phys.* – 2012. – Vol. 39, No 10. – Pp. 6247-6253.
111. Cho, E. J. Is increased aortic stiffness associated with advanced ischemic stroke? / E. J. Cho // *J Cardiovasc Ultrasound.* – 2013. – Vol. 21, No 1. – Pp. 10-11.
112. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease / S. Yusuf, J. Bosch, G. Dagenais [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374, No 21. – Pp. 2021-2031.

113. Chronic kidney disease and arterial stiffness: a two-way path / F. Inserra, P. Forcada, A. Castellaro, C. Castellaro // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 23, No 8. – Pp. 765924.
114. Cipollini, F. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients / F. Cipollini, E. Arcangeli, G. Seghieri // *Hypertens Res*. – 2016. – Vol. 39, No 8. – Pp. 583-587.
115. Cockcroft, J. R. Hyperlipidaemia, hypertension and coronary heart disease / J. R. Cockcroft, P. J. Chowienczyk, J. M. Ritter // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345, No 8953. – Pp. 862-863.
116. Community health and prevention: It takes a village to reduce cardiovascular risk! Let us do it together! / E. Bossone, B. Ranieri, E. Coscioni, R. R. Baliga // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2019. – Vol. 26, No 17. – Pp. 204748731986750.
117. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F. G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, No 9901. – Pp. 1329-1340.
118. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method / H. Gesche, D. Grosskurth, G. Kuchler [et al.] // *Eur J Appl Physiol*. – 2012. – Vol. 112, No 1. – Pp. 309-315.
119. Cooperative effects of matrix stiffness and fluid shear on endothelial cell behavior / J. C. Kohn, D. W. Zhou, F. Bordeleau [et al.] // *Biophysical Journal*. – 2015. – Vol. 108, No 3. – Pp. 471-478.
120. Criqui, M. H. Epidemiology of peripheral artery disease / M. H. Criqui, V. Aboyans // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, No 9. – Pp. 1509-1526.
121. Daiber, A. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: evidence for redox-based therapies / A. Daiber, S. Chlopicki // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2020. – Vol. 157. – Pp. 15-37.

122. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population. The Hisayama Study / E. Oishi, T. Ohara, S. Sakata [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol 136, No 6. – Pp. 516-525.
123. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies / A. H. Momsen, M. B. Jensen, C. B. Norager [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2009. – Vol. 38, No 4. – Pp. 463-474.
124. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis / K. S. Petersen, N. Blanch, J. B. Keogh, P. M. Clifton // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2015. – Vol. 35, No 1. – Pp. 243-252.
125. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, No 7. – Pp. 1359-1366.
126. Genta-Pereira, D. C. Non-dipping blood pressure patterns predict obstructive sleep apnea in patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring / D. C. Genta-Pereira, S. F. Furlan, D. Q. Omote // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, No 4. – Pp. 979-985. – doi: 10.1161/hypertensionaha.118.11525.
127. Gibbons, G. H. The emerging concept of vascular remodeling / G. H. Gibbons, V. J. Dzau // *New Engl. J. Med*. – 1994. – Vol. 330, No 20. – Pp. 1431-1438. – doi: 10.1056/NEJM199405193302008.
128. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010 / U. K. A. Sampson, F. G. R. Fowkes, M. M. McDermott [et al.] // *Glob Heart*. – 2014. – Vol. 9, No 1. – Pp. 145-158.e21.
129. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia / M. S. Conte, A. W. Bradbury, P. Kolh [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2019. – Vol. 58, 1S. – Pp. S1-S109.e33.
130. Golbidi, S. Smoking and Endothelial Dysfunction / S. Golbidi, L. Edvinsson, I. Laher // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2020. – Vol. 18, No 1. – Pp. 1-11. – doi: 10.2174/1573403X14666180913120015.

131. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods / G.-M. von Reutern, M.-W. Goertler, N.M. Bornstein [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, No 3. – Pp. 916-921.
132. Gupta, P. Ultrasound imaging of the arterial system / P. Gupta, S. Lyons, S. Hedgire // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2019. – Vol. 9, Suppl 1. – Pp. S2-S13.
133. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions / Heart Protection Study Collaborative Group // *J Vasc Surg*. – 2007. – Vol. 45, No 4. – Pp. 645-654.
134. Höcht, C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications / C. Höcht // *ISRN Hypertension*. – 2013. – Vol. 2013, No 1. – Article ID 398485.
135. Holder, T. A. Medical Management of Peripheral Artery Disease / T. A. Holder, J. A. Gutierrez, A. W. Aday // *Cardiol Clin*. – 2021. – Vol. 39, No 4. – Pp. 471-482.
136. Impact of aortic stiffness on myocardial ischaemia in non-obstructive coronary artery disease / M. T. Lønnebakken, I. Eskerud, T. H. Larsen [et al.] // *Open Heart*. – 2019. – Vol. 6, No 1. – Pp. e000981.
137. Impact of beta-blockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease. The COPART Registry / T. Mirault, J. P. Cambou, P. Lacroix [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, No 5. – Pp. e5916.
138. Increased arterial stiffness in males with abdominal aortic aneurysm / I. Aström Malm, R. De Basso, P. Blomstrand, N. Bjarnegard // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2021. – Vol. 41, No 1. – Pp. 68-75. – doi: 10.1111/cpf.12667.
139. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy [et al.] // *J Vasc Surg*. – 2007. – Vol. 45 (suppl S). – Pp. S5-S67.
140. Jude, E. B. Peripheral arterial disease in diabetes – a review / E. B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris // *Diabet Med*. – 2010. – Vol. 27, No 1. – Pp. 4-14.

141. Kawai, T. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function / T. Kawai, M. Ohishi, K. Kamide // *Hypertension Research*. – 2013. – Vol. 36, No 3. – Pp. 232-239.
142. Kim, H. L. Pulse wave velocity in atherosclerosis / H. L. Kim, S. H. Kim // *Front Cardiovasc Med*. – 2019. – Vol. 6. – Pp. 41. – doi: 10.3389/fcvm.2019.00041.
143. Kotovskaya, Y. V. Validation of the integration of technology that measures additional «vascular» indices into an ambulatory blood pressure monitoring system / Y. V. Kotovskaya, Zh. D. Kobalava, A. V. Orlov // *Med Devices (Auckl)*. – 2014. – Vol. 7. – Pp. 91-97.
144. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review / J. A. Chirinos, P. Segers, T. Hughes, R. Townsend // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – Vol. 74, No 9. – Pp. 1237-1263.
145. Laurent, S. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2020. – Vol. 7. – Pp. 544302. – doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
146. Law, M. R. Use of blood lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M. R. Law, J. K. Morris, N. J. Wald // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – Pp. 1665-1683.
147. Lehmann, E. D. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia / E. D. Lehmann, G. F. Watts, B. Fatemi-Langroudi // *Clin. Sci*. – 1992. – Vol. 83, No 6. – Pp. 717-721. – doi: 10.1042/cs0830717.
148. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb / P. P. Aung, H. G. Maxwell, R. G. Jepson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – Vol. 4. – Pp. CD000123.
149. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts / A. Laschkolnig, B. Kollerits, C. Lamina [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2014. – Vol. 103, No 1. – Pp. 28-36.

150. Longitudinal changes in left ventricular diastolic function in a general population / T. Kuznetsova, L. Thijs, J. Knez [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 8, No 4. – Pp. e002882. – doi: 10.1161/circimaging.114.002882.
151. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / Y. Yano, H. Ning, N. Allen [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64, No 5. – Pp. 983-988.
152. Lüscher, T. F. The coronary circulation: plaques, collaterals, and the microcirculation / T. F. Lüscher // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36, No 45. – Pp. 3125-3127.
153. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: The COMPASS Trial / S. S. Anand, F. Caron, J. W. Eikelboom [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 71, No 20. – Pp. 2306-2315.
154. Mancia, G. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits / G. Mancia, P. Verdecchia // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, No 6. – Pp. 1034-1045.
155. Mancia, G. Short-and long-term blood pressure variability: present and future / G. Mancia // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, No 2. – Pp. 512-517.
156. Mariscal-Harana, J. Estimating central blood pressure from aortic flow: development and assessment of algorithms / J. Mariscal-Harana, P. H. Charlton, S. Vennin // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2021. – Vol. 320, No 2. – Pp. H494-H510.
157. Mechanical and structural characteristics of carotid plaques by combined analysis with echotracking system and MR imaging / H. Beaussier, O. Naggara, D. Calvet [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2011. – Vol. 4, No 5. – Pp. 468-477.
158. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study / P. K. Garg, M. L. Biggs, M. Carnethon [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63, No 2. – Pp. 413-419.
159. Morisky, D.E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting/ D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H.J. Ward // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2008. – Vol. 10, No 5. – Pp.348-54.

160. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study / K. Kario, T. G. Pickering, Y. Umeda [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, No 10. – Pp.1401-1406.
161. Mortality in patients with premature lower extremity atherosclerosis / H. Rana, J. S. Andrews, B. G. Chacko [et al.] // *J Vasc Surg*. – 2013. – Vol. 7, No 1. – Pp. 28-35.
162. Nehler, M. R. Functional outcomes and quality of Life in peripheral arterial disease: current status / M. R. Nehler, M. M. Mc Dermott, D. Treal-Jacobson // *Vasc. Med*. – 2003. – Vol. 8, No 2. – Pp. 115-126.
163. Nichols, W. W. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles / W. W. Nichols, M. F. O'Rourke. – 7th ed. – Oxford University Press, 2022. – 853 p. – ISBN 978-0815368847.
164. Niida, M. Study on blood pressure standard in children using the automatic sphygmomanometer / M. Niida, H. Hataya, M. Honda // *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. – 2015. – Vol. 57, No 1. – Pp. 262-269.
165. Nilsson, P. M. Early vascular aging (EVA). New Directions in cardiovascular protection / P. M. Nilsson, M. H. Olsen, S. Laurent. – Elsevier, 2015. – 376 p. – ISBN: 9780128013878.
166. Nilsson, P. M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review] / P. M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // *J Hypertens*. – 2008. – Vol. 26, No 6. – Pp. 1049-1057.
167. Nichols, W.W. McDonalds blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principals / W. W. Nichols, M. F. O'Rourke. – Fifth Edition. – Oxford : Oxford University Press, 2005 – 607 p.
168. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C. M. McEniery, Yasmin, I. R. Hall [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46, No 9. – Pp. 1753-1760.
169. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P. G. Steg, D. L. Bhatt, P. W. Wilson [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, No 11. – Pp. 1197-1206.

170. Ouarné, M. From remodeling to quiescence: The transformation of the vascular network / M. Ouarné, A. Pena, C. A. Franco // *Cells Dev.* – 2021. – Vol. 168. – Pp. 203735.
171. Parati, G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression / G. Parati, J. E. Ochoa, G. Bilo // *Curr Hypertens Rep.* – 2012. – Vol. 14, No 5. – Pp. 421-431.
172. Paravastu, S. C. Beta blockers for peripheral arterial disease / S. C. Paravastu, D. A. Mendonca, A. Da Silva // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 9. – Pp. CD005508.
173. Performance comparison of ventricular and arterial dP/dtmax for assessing left ventricular systolic function during different experimental loading and contractile conditions / M. I. Monge Garcia, Z. Jian, J. J. Settels [et al.] // *Critical Care.* – 2018. – Vol. 22, No. 1. – Pp. 325.
174. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention / D. P. Howard, A. Banerjee, J. F. Fairhead [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, No 19. – Pp. 1805-1815.
175. Posokhov, I. N. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry / I. N. Posokhov // *Medical Devices: Evidence and Research.* – 2013. – Vol. 6, No 1. – Pp. 11-15.
176. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. F. O'Rourke [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, No 15. – Pp. 1865-1871.
177. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever, B. Dahlof, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, No 9364. – Pp. 1149-1158.

178. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis / G. F. Salles, G. Reboldi, R. H. Fagard [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, No 4. – Pp. 693-700.

179. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P. M. Rothwell, S. C. Howard, E. Dolan [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, No 9718. – Pp. 895-905.

180. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys / D. J. Farrar, M. G. Bond, J. K. Sawyer, H. D. Green // *Cardiovasc Res*. – 1984. – Vol. 18, No 2. – Pp. 107-118.

181. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors / A. Herbert, J. K. Cruickshank, S. Laurent, P. Boutouyrie // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35, No 44. – Pp. 3122-3133.

182. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. Reboldi [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36, No 6. – Pp. 1072-1078. – doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.

183. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality / J. R. Banegas, L. M. Ruilope, A. de la Sierra [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378, No 16. – Pp. 1509-1520.

184. Relationship between fiducial points on the peripheral and central blood pressure waveforms: rate of rise of the central waveform is a determinant of peripheral systolic blood pressure / Y. Li, A. Guilcher, P. H. Charlton [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2021. – Vol. 320, No 4. – Pp. H1601-H1608.

185. Relationship between shortterm blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases / G. Schillaci, G. Bilo, G. Pucci [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, No 2. – Pp. 369-377.

186. Ridker, P. M. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease / P. M. Ridker, M. J. Stampfer, N. Rifai [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, No 19. – Pp. 2481-2485.
187. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. Fonseca [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359, No 21. – Pp. 2195-2207.
188. Sigvant, B. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease / B. Sigvant, F. Lundin, E. Wahlberg // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2016. – Vol. 51, No 3. – Pp. 395-403.
189. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study / S. S. Franklin, V. A. Lopez, N. D. Wong [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, No 2. – Pp. 243-250. – doi: 10.1161/circulationaha.108.797936.
190. Small, dense low-density lipoprotein-cholesterol and atherosclerosis: relationship and therapeutic strategies / X. Jin, S. Yang, J. Lu, M. Wu // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 8. – Pp. 804214.
191. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry / D. J. Kumbhani, P. G. Steg, C. P. Cannon [et al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35, No 41. – Pp. 2864-2872.
192. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis / G. A. Antoniou, R. K. Fisher, G. S. Georgiadis [et al.] // *Vascul Pharmacol*. – 2014. – Vol. 63, No 2. – Pp. 79-87.
193. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / M. H. Criqui, R. L. McClelland, M. M. McDermott [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 56, No 18. – Pp. 1506-1512.
194. The Baroreflex Mechanism Revisited / A. Rabinovitch, M. Friedman, D. Braunstein [et al.] // *Bull Math Biol*. – 2015. – Vol. 77, No 8. – Pp. 1521-1538.

195. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study / B. Williams, P. S. Lacy, S. M. Thom [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, No 9. – Pp. 1213-1225.
196. The fate of patients with intermittent claudication in the 21st century revisited – results from the CAVASIC Study / B. Rantner, B. Kollerits, J. Pohlhammer [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 3, No 8. – Pp. 45833.
197. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population / M. Tadic, C. Cuspidi, I. Ilic [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 32, No 4. – Pp. 603-612.
198. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review / S. Casey, S. Lanting, C. Oldmeadow [et al.] // *J Foot Ankle Res*. – 2019. – Vol. 12. – Pp. 39.
199. The value of aortic pulse wave velocity in predicting coronary artery disease diagnosis and severity / O. Duman, O. Goldeli, E. Gursul [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2015. – Vol. 70, No 3. – Pp. 315-322.
200. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients / E. Manios, G. Tsagalis, G. Tsivgoulis [et al.] // *J Hypertens*. – 2009. – Vol. 27, No 11. – Pp. 2244-2248.
201. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications / G. Grassi, M. Bombelli, G. Brambilla [et al.] // *Curr Hypertens Rep*. – 2012. – Vol. 14, No 4. – Pp. 333-338.
202. Total cholesterol, arterial stiffness, and systolic blood pressure: a mediation analysis // H. Chen, Y. Chen, W. Wu // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, No 1. – Pp. 1330.
203. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults / C. A. Emdin, S. G. Anderson, T. Callender [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 351. – Pp. h4865.

204. Vascular aging and central aortic blood pressure: from pathophysiology to treatment / A. Battistoni, A. Michielon, G. Marino [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2020. – Vol. 27, No. 4. – Pp. 299-308. – doi:10.1007/s40292-020-00395-w.
205. Vascular aging and subclinical atherosclerosis: why such a “never ending” and challenging story in cardiology? / S. Iurciuc, A. M. Cimpean, F. Mitu [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2017. – Vol. 12. – Pp. 1339-1345.
206. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries / J. V. Bramwell, M. B. Manc, M. R. Lond [et al.] // *Lancet.* – 1922. – Vol. 199, No 5149. – Pp. 891-892.
207. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension / K. Eguchi, S. Hoshide, J. E. Schwartz [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2012. – Vol. 25, No 9. – Pp. 10.
208. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease / M. Nagai, S. Hoshide, J. Ishikawa [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, No 8. – Pp. 1556-1563.
209. Visit-to-visit variability in blood pressure is related to late-life cognitive decline / B. Qin, A. J. Viera, P. Muntner [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 68, No 1. – Pp. 106-113.
210. Williams, B. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics analysis from the CAFE study: cafe-heart rate / B. Williams, P. Lacy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 54, No 8. – Pp. 705-713.
211. Wong, A. P. Atherosclerosis and the Cholesterol Theory: A Reappraisal / A. P. Wong, A. L. Mohamed, A. Niedzwiecki // *World Journal of Cardiovascular Diseases.* – 2016. – Vol. 6, No 11. – Pp. 391-409.
212. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, No 10304. – Pp. 957-980.