

А.А. Дзизинский, К.В. Протасов

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ КАК НОВЫЙ ФАКТОР ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

*В обзоре продемонстрировано независимое прогностическое значение артериальной жесткости в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертонии. Представлены показатели, отражающие жесткость артерий. Описаны неинвазивные методы их определения. Проанализированы возможности медикаментозного снижения сосудистой жесткости. Рассмотрены перспективы использования метода в клинической практике.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, жесткость артерий, пульсовое давление, скорость распространения пульсовой волны

## ARTERIAL STIFFNESS AS A NEW FACTOR OF ARTERIAL HYPERTENSION RISK EVALUATION (LITERATURE REVIEW)

A.A. Dzizinsky, K.V. Protasov

Irkutsk State Institute of Physicians' Training, Irkutsk

*Independent prognostic value of arterial stiffness as a cardiovascular risk marker in hypertensive patients was demonstrated in this review. Different parameters of arterial stiffness as well as non-invasive methods of their determination were presented. The review contains data on possibilities of drugs in relation to stiffness' reduction. Future trends of application of this method in clinical practice were described.*

**Key words:** arterial hypertension, arterial stiffness, pulse pressure, pulse wave velocity

Исследования последних десятилетий убедительно доказали, что прогноз у больных артериальной гипертонией (АГ) зависит не только от уровня артериального давления (АД), но и от наличия других факторов риска, степени поражения органов-мишеней и влияния сопутствующих (ассоциированных) заболеваний. Учет степени сердечно-сосудистого риска позволяет более точно оценить прогноз и выработать индивидуальную тактику лечения. В настоящее время продолжается поиск новых прогностических факторов, коррекция которых позволила бы влиять на смертность от АГ. В этой связи большой интерес представляет одна из важнейших характеристик сосудистой системы — артериальная жесткость.

Жесткость артерий определяется как способность артериальной стенки к сопротивлению растяжению под воздействием потока крови [5]. Сосудистая жесткость зависит от соотношения структурных белков эластина и коллагена, а также тонуса гладкомышечных клеток, входящих в состав средней оболочки. Стенка аорты и ее крупных ветвей содержит, преимущественно, эластин. Такие сосуды относят к эластическому типу. В периферических артериях (мышечного типа) преобладающими компонентами являются гладкомышечные клетки и коллаген, который при растяжении оказывает большее сопротивление, чем эластин. Чем выше давление крови на стенку сосуда, тем больше напряжение стенки. Таким образом, помимо структурных компонентов, на ригидность влияет и уровень АД. Это по-

служило основанием для изучения роли сосудистой жесткости в формировании и прогрессировании АГ.

Для определения жесткости чаще всего рассчитывают эластический модуль Юнга ( $E$ ), который отражает внутренние свойства сосудистой стенки и равен изменению АД на 1 см толщины стенки, необходимому (теоретически) для увеличения диаметра сосуда на 100 %:

$$E \text{ (мм рт. ст./см)} = \frac{\Delta P \times D}{h \times \Delta D},$$

где  $\Delta P$  — пульсовое давление (мм рт. ст.),  $D$  — исходный диаметр сосуда (см),  $\Delta D$  — изменение диаметра (см),  $h$  — толщина стенки (см) [33].

Прямое измерение жесткости требует катеризации сосуда или магнитно-резонансной томографии аорты. Очевидно, что эти способы мало применимы в широкой клинической практике по техническим и экономическим причинам. Косвенно о жесткости артерий можно судить по уровню пульсового давления (ПД), как это следует из приведенной формулы. Кроме того, в последние годы появились не прямые, но точные и воспроизводимые методы — определение скорости распространения и формы пульсовой волны.

Настоящий обзор посвящен неинвазивным методам оценки сосудистой жесткости, ее прогностическому значению у больных АГ, перспективам применения в клинике и возможностям коррекции.

**ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ И ЦЕНТРАЛЬНОЕ ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ**

ПД рассчитывается как разница систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Уровень ПД отражает взаимодействие между сократительной функцией левого желудочка (ударным объемом) и растяжимостью аорты в момент систолы. Дополнительный прирост САД в аорте, а значит и ПД, вызывает отраженная волна давления. Она возникает в местах бифуркации аорты и перехода артерий в высокорезистивные артериолы и возвращается в аорту [33]. У лиц с неизмененными сосудами это происходит во время диастолы, что способствует эффективной коронарной перфузии.

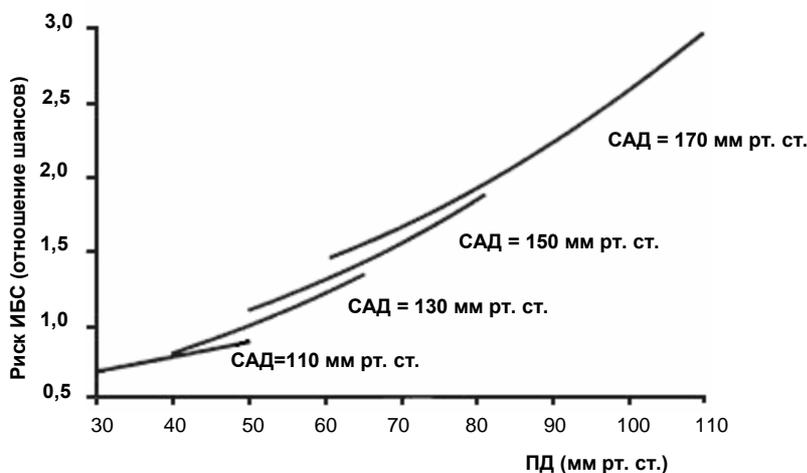
С возрастом жесткость стенки аорты и крупных сосудов увеличивается из-за прогрессирующей дегенерации эластичной базальной мембраны и накопления в ней коллагена и кальция. Это приводит к росту скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам [10]. При этом отраженная волна быстрее достигает аорты и из диастолы смещается в систолу, где суммируется с пульсовой волной. САД в аорте повышается, а ДАД, наоборот, снижается. Эта закономерность хорошо прослеживается в клинической практике: в возрасте 30 – 50 лет САД и ДАД параллельно увеличиваются, однако после 60 лет ДАД остается на одном уровне или снижается, а САД продолжает повышаться [16]. Подобная динамика САД и ДАД приводит к закономерному подъему ПД и развитию изолированной систолической АГ (ИСАГ). Таким образом, **рост ПД в пожилом и старческом возрасте отражает увеличение жесткости сосудов эластического типа**, тогда как у молодых его подъем связан с повышением ударного объема.

Вышеизложенное объясняет интерес к прогностическому значению ПД. Несмотря на чрезвычайную простоту и доступность измерения ПД на плечевой артерии впервые его влияние на сердечно-сосудистый риск было изучено лишь в 1994 г., когда S. Madhavan выявил увеличение

смертности от ИБС у пациентов с АГ и уровнем ПД > 63 мм рт. ст. Аналогичные результаты были получены в крупном французском исследовании. При наблюдении за 12 631 человеком уровень ПД > 50 мм рт. ст. ассоциировался с повышением сердечно-сосудистой смертности на 48 % независимо от исходной величины АД [9]. Обнаружено самостоятельное значение высокого ПД в прогнозе смертности от мозговых инсультов [45]. Важность ПД в оценке риска развития ИБС у больных АГ была продемонстрирована при анализе результатов Фремингемского исследования [17]. Оказалось, что при одном и том же значении САД в диапазоне 130 – 170 мм рт. ст. коронарный риск значительно возрастал по мере увеличения ПД. Например, риск развития ИБС у пациента с АД 170/60 мм рт. ст. вдвое превышал таковой при уровне АД 170/110 мм рт. ст. (рис. 1).

Важно отметить, что прогностическая значимость ПД сохраняется и у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. Так, ПД являлось индикатором повышенного риска сердечной недостаточности, мозговых инсультов и общей смертности у больных ИСАГ, принимавших хлорталидон и атенолол в рамках исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991) [44]. Этот факт говорит о важности учета ПД при лечении АГ. Известно, что САД хуже поддается лекарственному контролю, по сравнению с ДАД [18]. Следовательно, лечение АГ может привести к преимущественному снижению ДАД и, соответственно, повышению ПД. Сердечно-сосудистый риск при этом не уменьшается, а, наоборот, может увеличиваться [38].

Столь тесная взаимосвязь ПД с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью обусловлена тем, что высокое ПД влияет на характер и интенсивность поражения органов-мишеней. Увеличение давления в аорте ведет к повреждению эндотелия и ремоделированию сосудистой стенки [22]. Снижение растяжимости аорты во время си-



**Рис. 1.** Риск ИБС в зависимости от уровней систолического и пульсового АД (по результатам Фремингемского исследования). Ось абсцисс – уровень ПД (мм рт. ст.), ось ординат – риск ИБС (отношение шансов).

столы вызывает увеличение постнагрузки и, соответственно, развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [35]. Наконец, сдвиг отраженной волны в систолу приводит к падению ДАД, что ухудшает коронарную и церебральную перфузию [34].

В последние годы активно изучались возможности новых методов оценки ПД в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Одним из них является определение среднего ПД методом суточного мониторирования АД (СМАД). Первым хорошо спланированным и проведенным по протоколам доказательной медицины, было исследование PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale, 1994). Его результаты продемонстрировали пятикратное увеличение риска всех сердечно-сосудистых осложнений при среднесуточном ПД > 53 мм рт. ст. При этом предсказывающее значение данного показателя было более сильным, по сравнению с офисным ПД [46]. Высокое среднесуточное ПД также было связано с увеличением массы миокарда левого желудочка [2, 4, 24], утолщением комплекса интима-медиа сонной артерии [25], повышенным суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений по модели SCORE [4].

ПД, измеренное непосредственно в восходящем отделе аорты (центральное ПД, ЦПД), является более точным маркером жесткости аортальной стенки, по сравнению с ПД на периферических артериях. Однако в связи с отсутствием неинвазивных методов определения, ранее этот параметр оставался мало изученным. Периферическое ПД, измеренное на плечевой артерии, значительно выше центрального и поэтому не может адекватно отражать его уровень. В последние годы был разработан метод косвенного определения ЦПД – апplanationная тонометрия.

Для этого на поверхность кожи в точках, доступных для пальпации пульса (например, на *a. radialis*, *a. carotis*, *a. femoralis*), накладывают высокочувствительный микроанометр и получают графический контур пульсовой волны. Затем с помощью математического преобразования – transfer function – моделируют форму пульсовой волны в восходящей аорте [13]. ЦПД рассчитывается как разница между максимальным (САД) и минимальным (ДАД) значениями кривой на графике (рис. 2).

Внедрение этого метода в исследовательскую практику позволило оценить прогностическую значимость нового маркера сосудистой жесткости. Оказалось, что высокое ЦПД было ассоциировано с гиперхолестеринемией [48], ГЛЖ [39], ремоделированием сонной артерии [12]. При этом степень взаимосвязи во всех случаях была большей, по сравнению с периферическим ПД. Это позволило сделать вывод о том, что ЦПД является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений АГ [37].

### СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

Систола и диастола желудочков сердца сопровождаются пульсовыми колебаниями кровотока, давления и объема, распространяющимися по сосудистой стенке – пульсовой волной. Скорость ее распространения описывается уравнением Моенса-Кортевега:

$$СРПВ (м/с) = \sqrt{\frac{E \times h}{2 \times r \times \rho}}$$

где  $E$  – модуль упругости Юнга (мм рт. ст./см),  $r$  – внутренний радиус сосуда (мм),  $h$  – толщина

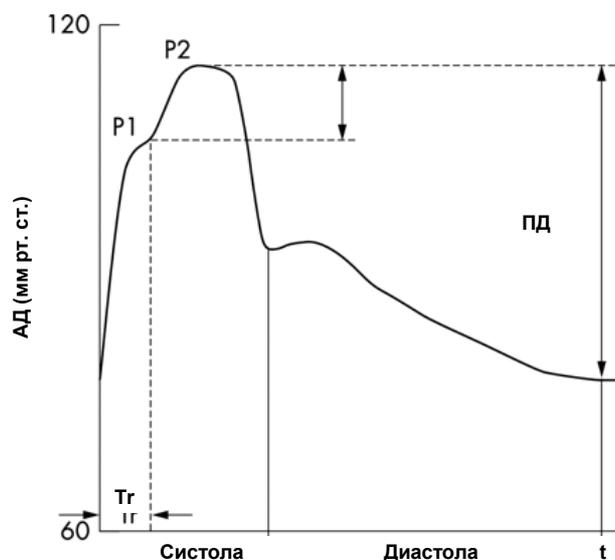


Рис. 2. Контур пульсовой волны в аорте. Ось абсцисс – АД (мм рт. ст.), ось ординат – время  $t$ .  $P1$  – первый систолический пик,  $P2$  – второй систолический пик,  $P2-P1$  – прирост ПД, ПД – пульсовое давление в аорте,  $Tr$  – время от момента систолы до появления волны отражения.

стенки (мм),  $r$  — плотность крови [40]. Из формулы следует, что СРПВ интегрирует в себе геометрию и эластические свойства сосуда, то есть зависит как от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу, так и от растяжимости сосудов. Чем эластичнее сосуд, тем медленнее распространяется и быстрее ослабевает пульсовая волна. Наоборот, чем ригиднее и толще сосуд или меньше его радиус, тем выше СРПВ. Иными словами, **СРПВ является маркером жесткости артерий как эластического, так и мышечного типа.**

В неизменной аорте СРПВ составляет 4–6 м/с, в артериях мышечного типа — 8–12 м/с [5]. Как было показано выше, СРПВ увеличивается с возрастом, а также при подъеме АД.

Существуют два основных метода определения данного параметра: по времени распространения волны на какой-либо дистанции и по контурному анализу пульсовой волны давления. Первый основан на регистрации пульсовой волны сфигмометрическим, осциллографическим или доплерографическим способом в проксимальном и дистальном участках артериального сегмента. Относительно комплекса QRS, полученного при одновременной записи ЭКГ, определяется разница во времени появления волны на проксимальном и дистальном участках  $Dt$ . СРПВ рассчитывается по соотношению длины артериального отрезка  $D$  к  $\Delta t$ :

$$\text{СРПВ (м/с)} = \Delta t / D [6].$$

Описанный метод позволяет измерять СРПВ на сосудах эластического и мышечного типа — там, где возможна регистрация волны потока или давления, например, на каротидно-феморальном или каротидно-радиальном сегментах.

Контурный анализ пульсовой волны осуществляется по описанной выше методике аппланационной тонометрии (рис. 2). СРПВ рассчитывают по времени  $Tt$  от возникновения пульсовой волны до появления волны отражения [27]. Как видно, этим способом оценивается системная артериальная жесткость, т.к. пульсовая волна отражается в различных участках артериальной системы.

Ряд исследований последних лет был посвящен оценке СРПВ как маркера сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Выявлено, что СРПВ на аорте тесно коррелирует с наличием и выраженностью ИБС, атеросклероза периферических артерий, цереброваскулярной патологии и аневризмы аорты. При ИСАГ найдены взаимосвязи повышенной СРПВ с дисфункцией миокарда [3]. Риск смерти был максимальным при СРПВ > 13 м/с [10]. Проспективные исследования показали, что по мере роста СРПВ учащались первичные нефатальные коронарные события [11], нарастала общая и сердечно-сосудистая смертность [26], достигая двукратного увеличения при СРПВ > 17,7 м/с [29]. При этом каждый 1 м/с прироста СРПВ сопровождался повышением риска смерти на 19 % независимо от уровней САД и ПД.

В отличие от СРПВ на аорте, при измерении на периферических артериях ее прогностическая

значимость на сегодняшний день не определена. Известно лишь, что у больных АГ скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте не зависела от возраста, однако была связана с уровнем ДАД [21] и фракцией выброса левого желудочка [42].

### ИНДЕКС ПРИРОСТА

Метод контурного анализа пульсовой волны, помимо определения ЦПД и СРПВ, позволяет рассчитать еще один параметр жесткости аорты — индекс прироста (augmentation index) [32]. Как показано на рисунке 2, кривая ПД в аорте состоит из двух пиков — раннего ( $P1$ ), отражающего волну давления в систолу, и позднего ( $P2$ ), который соответствует отраженной волне. Если жесткость аорты увеличена, то отраженная волна, как было изложено выше, приходится на позднюю систолу и вызывает прирост ПД ( $P2 - P1$ ). Чем больше жесткость, тем выше прирост ПД. Индекс прироста (ИП) рассчитывается в процентах к ПД:

$$\text{ИП (\%)} = \frac{(P2 - P1) \times 100}{\text{ПД}}$$

Являясь маркером сосудистой ригидности, ИП находится в прямой зависимости от возраста и к 75 годам достигает 30 % и более [32]. Как показали недавние исследования, ИП может служить независимым предиктором коронарных событий [47], т.к. тесно взаимосвязан с основными факторами риска атеросклероза — холестерином крови, уровнем АД, курением и наличием сахарного диабета. Кроме того, у больных АГ ИП прямо коррелировал с выраженностью ГЛЖ, неблагоприятное прогностическое значение которой достоверно установлено [20]. I.V. Wilkinson (2002) предлагает также оценивать ИП в динамике под воздействием вазоактивных препаратов для выявления наиболее раннего маркера сердечно-сосудистого риска — эндотелиальной дисфункции.

Суммируя приведенные сведения о методах оценки ригидности артерий, необходимо отметить их неинвазивность, хорошую воспроизводимость и минимальное время проведения теста. Устройства для определения скорости и формы пульсовой волны сертифицированы и находятся в серийном производстве. Какой из показателей наиболее применим в клинической практике, на сегодняшний день не установлено. Однако следует заметить, что **взаимосвязи с выживаемостью больных АГ изучались только в отношении периферического ПД и СРПВ.** Значение ЦПД и ИП оценивалось лишь косвенно по силе корреляции с другими доказанными факторами риска.

### ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ

Исследования последних лет продемонстрировали способность некоторых антигипертензивных препаратов уменьшать жесткость сосудистой стенки. Высокая эффективность ингибиторов ан-

гиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) по снижению ригидности артерий была доказана на примере периндоприла [8], квинаприла [43], лизиноприла [15], эналаприла [23] и зофеноприла [31]. Это позволяет сделать вывод о возможном «класс-эффекте» ИАПФ на сосудистую жесткость.

Аналогичные результаты были получены при изучении влияния антагонистов кальциевых каналов. Прежде всего это относится к нитрендипину [19] и фелодипину [7].

Сведения о воздействии тиазидовых диуретиков на артериальную ригидность противоречивы. С одной стороны, по способности улучшать эластические свойства гидрохлортиазид уступал валсартану [25] и фелодипину [7], а индапамид — эналаприлу [23]. Однако по другим данным, при длительном применении диуретик в наибольшей степени снижал ПД, по сравнению с каптоприлом, атенололом, дилтиаземом и клонидином [14]. А.И. Мартыновым (2002) продемонстрировано улучшение растяжимости аорты под воздействием индапамида. Его низкодозовая комбинация с периндоприлом эффективнее снижала ЦПД, по сравнению с атенололом [28].

Бета-адреноблокаторы, напротив, не уменьшают и даже способны увеличить сосудистую жесткость [30] несмотря на хороший гипотензивный эффект. Это может ограничить их применение у пожилых больных ИСАГ.

Интерес представляют сведения о влиянии нитратов на ригидность артерий. В двойном слепом рандомизированном исследовании изосорбида мононитрат в дозе 60 мг вызывал большее снижение СРПВ, по сравнению с капотеном, эпросартаном и плацебо [41].

Как видно, **в наибольшей степени уменьшают сосудистую жесткость препараты с вазоактивными свойствами**. Следовательно, основная причина улучшения растяжимости заключается в релаксации периферических артерий, что приводит к замедлению волны отражения, снижению ПД в аорте и индекса его прироста. Большинство бета-блокаторов не обладают вазодилатирующим эффектом, а значит, не влияют на жесткость сосудистой стенки. Кроме того, замедляя ритм, они приводят к увеличению ударного объема и росту ПД.

Важной особенностью вышеприведенных исследований является отсутствие параллелизма между уменьшением ригидности и динамикой АД при его рутинном измерении, т.е. препараты различных классов, в равной степени снижая периферическое АД, по-разному действовали на ЦПД или ИП. Это обусловлено тем, что отраженная волна участвует в формировании ЦПД, однако мало влияет на уровень давления в плечевой артерии. Таким образом, измерение ЦПД и ИП позволяет более точно оценить сосудистые эффекты антигипертензивной терапии.

Между тем, на ряд вопросов, связанных с коррекцией ригидности сосудов, до сих пор не получено ответа. Указанные препараты воздействовали, преимущественно, на динамическую составля-

ющую жесткости — тонус гладкой мускулатуры (ИАПФ, антагонисты кальциевых каналов, нитраты) или ударный объем (диуретики). Однако неизвестно, сохраняется ли этот эффект при длительном лечении или отмене препарата. Нет достоверных данных о возможности влияния на структурный компонент увеличения жесткости — ремоделирование сосудистой стенки. Не определены «нормальные» значения ПД и СРПВ и целевые уровни их снижения. Наконец, остается неясным, улучшает ли медикаментозная коррекция жесткости прогноз пациентов с АГ. Лишь в одном завершеном исследовании CAFE-ASCOT (Conduit Artery Function Evaluation, a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, 2005) данное вмешательство оценивалось по протоколам доказательной медицины. Результаты показали, что у больных АГ комбинация амлодипин-периндоприл в большей степени снижала ЦПД, по сравнению с атенололом в сочетании с тиазидным диуретиком. Это сопровождалось достоверным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [49].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жесткость аорты и крупных сосудов эластического типа является независимым маркером риска сердечно-сосудистых осложнений АГ. Ее измерение позволяет более точно оценить прогноз и сформировать группы высокого риска с целью дальнейшей его коррекции.

Разработаны и апробированы методы неинвазивного определения сосудистой жесткости по скорости распространения пульсовой волны, уровню центрального пульсового давления и индексу прироста пульсового давления в аорте. Это позволяет широко использовать методы в клинической практике.

Доказана способность ряда лекарственных препаратов уменьшать жесткость артериальной стенки. Повышение эластичности артерий может стать терапевтической целью и критерием эффективности антигипертензивной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии) / А.И. Мартынов, С.К. Терновой, О.Д. Остроумова, В.Е. Сеницын // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 19–22.
2. Ощепкова М.В. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М.В. Ощепкова, П.А. Зелвян, М.С. Буниатян и др. // Тер. арх. — 2002. — № 12. — С. 21–24.
3. Протасов К.В. Жесткость сосудистой стенки: клиникo-патогенетические взаимосвязи с поражением сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии / К.В. Протасов, А.А. Дзизинский, Д.А. Син-

кевич // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 2. — С. 192–198.

4. Среднесуточное пульсовое артериальное давление как маркер ремоделирования сосудов и миокарда у больных гипертонической болезнью / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, С.Г. Куклин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 5. — С. 69–72.

5. ШМИДТ Р. Физиология человека / Р. ШМИДТ, Г. Тевс. — М., 1986. — Т. 3. — С. 104–123.

6. Asmar R.G. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement / R.G. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 485–490.

7. Asmar R.G. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and PWV in essential hypertension / R.G. Asmar, A. Benetos // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 72. — P. 794–798.

8. Asmar R.G. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications / R.G. Asmar // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2001. — Vol. 1. — P. 387–397.

9. Benetos A. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population / A. Benetos, M. Safar, A. Rudnichi // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 1410–1415.

10. Blacher J. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blacher, R.G. Asmar, S. Djane // Hypertension. — 1999. — Vol. 33. — P. 1111–1117.

11. Boutouyrie P. Aortic stiffness as an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R.G. Asmar // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 10–15.

12. Boutouyrie P. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling / P. Boutouyrie, B. Caroline, P. Lacolley // Circulation. — 2005. — Vol. 100. — P. 1387–1393.

13. Chen C.-H. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. validation of generalized transfer function / C.-H. Chen, N. Erez, B. Fetis et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1827–1836.

14. Cushman W.C. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial / W.C. Cushman, B.J. Materson, D.W. Williams et al. // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 953–957.

15. De Cesaris R. Forearm arterial distensibility in patients with hypertension: comparative effects of long-term ACE inhibition and beta-blocking / R. De Cesaris, G. Raniery // Clin. Pharmacol. Ther. — 1993. — Vol. 53. — P. 360–367.

16. Franklin S.S. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study / S.S. Franklin, W.G. Gustin, N.D. Wong // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 308–315.

17. Franklin S.S. Is pulse pressure useful for predicting coronary heart disease? The Framingham Study / S.S. Franklin, S.A. Khan, N.D. Wong // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 354–360.

18. Franklin S.S. Predominance of Isolated Systolic Hypertension Among Middle-Aged and Elderly US Hypertensives. Analysis Based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III / S.S. Franklin, M.J. Jacobs, N.D. Wong // Hypertension. — 2001. — Vol. 37, N 3. — P. 869–874.

19. Guerin A.P. Effects of antihypertensive agents on carotid pulse contour in humans / A.P. Guerin, B.M. Pannier, S.J. Marchais / J. Hum. Hypertens. — 1992. — N 6, Suppl. 2. — P. 37–40.

20. Hashimoto J. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / J. Hashimoto, D. Watabe, R. Hatanaka // Am. J. Hypertens. — 2006. — Vol. 19. — P. 27–32.

21. Hua Q. The changes and impact factors of carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity in patients with essential hypertension / Q. Hua, J. Tan, D. X. Liu // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. — 2005. — Vol. 33. — P. 1088–1091.

22. James M.A. Pulse pressure and resistance artery structure in the elderly / M.A. James, P.A. Watt, J.F. Potter et al. // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 301–306.

23. Jiang X.J. The comparison of the effect of enalapril and indapamide on the peripheral blood pressure and central blood pressure through pulse wave analysis / X.J. Jiang, Q.Y. Li, Y.Q. Zhang // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. — 2005. — Vol. 33. — P. 885–888.

24. Khattar R.S. Longitudinal association of ambulatory pulse pressure with left ventricular mass and vascular hypertrophy in essential hypertension / R.S. Khattar, D.U. Acharya, C. Kinsey // J. Hypertens. — 1997. — Vol. 15. — P. 737–743.

25. Klingbeil A.U. AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study / A.U. Klingbeil, S. John, M.P. Schneider et al. // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20. — P. 2423–2428.

26. Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 10–15.

27. Liang Y.L. Noninvasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelations and arterial structure and trial sample size / Y.L. Liang, H. Teede, D. Kotsopoulos // Clin. Sci. — 1998. — Vol. 95. — P. 669–679.

28. London G.M. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London, R.G. Asmar, M.F. O'Rourke // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 92–99.

29. Meaume S. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects > 70 Years of Age / S. Meaume, A. Benetos, O.F. Henry et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 2046.

30. Messerli F.H. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review / F.H. Messerli, E. Grossman, U. Goldbourt // *JAMA*. — 1998. — Vol. 279. — P. 1903–1907.
31. Mitchell G. F. The heart and conduit vessels in hypertension / G.F. Mitchell, J.M. Pfeffer, M.A. Pfeffer // *Med. Clin. North. Am.* — 1997. — Vol. 81. — P. 1247–1271.
32. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse / R. Kelly, C. Hayward, A. Avolio, M. O'Rourke // *Circulation*. — 1989. — Vol. 80. — P. 1652–1659.
33. O'Rourke M.F. Arterial stiffness / M.F. O'Rourke, G. Mancia // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1–4.
34. Ohtsuka S. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction / S. Ohtsuka, M. Kakihana, H. Watanabe et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 1406–1414.
35. Pannier B. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension / B. Pannier, P. Brunel, W.E. Aroussy et al. // *J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 7. — P. 127–132.
36. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction / S. Madhavan, W.L. Ooi, H. Cohen, M.H. Alderman // *Hypertension*. — 1994. — Vol. 23. — P. 395–401.
37. Safar M.E. Blood pressure components in clinical hypertension / M.E. Safar, H. Smulyan // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2006. — Vol. 8, N 9. — P. 659–666.
38. Safar M.E. Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure / M.E. Safar, A. Rudnichi, R.G. Asmar // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1159–1163.
39. Sharman J.E. Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Is Independently Associated With Central but not Peripheral Pulse Pressure / J.E. Sharman, Z.Y. Fang, B. Haluska et al. // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 937–939.
40. Stephanis C.G. On the elastic properties of arteries / C.G. Stephanis, D.E. Mourmouras, D.G. Tsagopoulos // *J. Biomech.* — 2003. — Vol. 36. — P. 1727–1731.
41. Stokes G.S. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension / G.S. Stokes, E.S. Barin, K.L. Gilfillian // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 297–301.
42. Tartiere J.M. Aortic Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure / J.M. Tartiere, D. Logeart, M.E. Safar // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — Vol. 20. — P. 213–219.
43. Topouchian J. Assessment of the acute arterial effect of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind comparative and crossover study / J. Topouchian, A.-M. Briac, B. Pannier // *J. Hum. Hypertens.* — 1998. — Vol. 12. — P. 181–187.
44. Vaccarino V. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program / V. Vaccarino, A.K. Berger, J. Abramson // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — P. 980–986.
45. Vemmosa K.N. Pulse pressure in acute stroke is an independent predictor of long-term mortality / K.N. Vemmosa // *Cerebrovasc. Diseases*. — 2004. — Vol. 18. — P. 30–36.
46. Verdecchia P. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension / P. Verdecchia, C. Porcellatti, G. Schilattci // *Hypertension*. — 1994. — Vol. 24. — P. 793–801.
47. Weber T. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease / T. Weber, J. Auer, M.F. O'Rourke // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 184–189.
48. Wilkinson I.B. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia / I.B. Wilkinson, K. Prasad, A. Thomas // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1005–1011.
49. Williams B. 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 // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1213–1225.