

Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике

Комитет по подготовке текста: Васюк Ю. А.¹, Иванова С. В.¹, Школьник Е. Л.¹,

Котовская Ю. В.², Милягин В. А.³, Олейников В. Э.⁴, Орлова Я. А.⁵, Сумин А. Н.⁶

Комитет экспертов: Баранов А. А.⁷, Бойцов С. А.⁸, Галявич А. С.⁹, Кобалава Ж. Д.²,

Кожевникова О. В.⁷, Конради А. О.¹⁰, Лопатин Ю. М.¹¹, Мареев В. Ю.⁵, Новикова Д. С.¹²,

Оганов Р. Г.⁸, Рогоза А. Н.¹³, Ротарь О. П.¹⁰, Сергацкая Н. В.⁴, Скибицкий В. В.¹⁴

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

МЗ РФ. Москва; ²ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России. Москва;

³ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ. Смоленск; ⁴ФГБОУ

ВПО Пензенский государственный университет, Пенза; ⁵ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Москва; ⁶ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых

заболеваний. Кемерово; ⁷ФГАУ Научный центр здоровья детей МЗ РФ. Москва; ⁸ФГБУ Государственный

научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ. Москва; ⁹ГБОУ ВПО

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ. Казань; ¹⁰ФГБУ Северо-Западный

федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ. Санкт-Петербург;

¹¹ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Волгоград; ¹²ФГБНУ

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой. Москва; ¹³Институт

клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Москва; ¹⁴ГБОУ ВПО Кубанский

государственный медицинский университет МЗ РФ. Краснодар, Россия

За последние годы было опубликовано множество исследований по определению жесткости артерий, доказана важность определения сосудистой жесткости как независимого прогностического показателя в совокупности со стандартными факторами сердечно-сосудистого риска. В представленном документе объединены и систематизированы имеющиеся клинические и научные данные зарубежных и российских исследований в этом направлении. Целью настоящей публикации является необходимость донести до читателя важность исследования жесткости артериальной стенки, наиболее распространенные и востребованные в клинической практике способы ее определения, информацию о состояниях, при которых следует оценивать сосудистую жесткость, существующие

ограничения, а также вопросы, которые в настоящее время остаются нерешенными в этой области.

Ключевые слова: артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, центральное аортальное давление, индекс аугментации, лодыжечно-плечевой индекс, пальце-плечевой индекс.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 4–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>

Поступила 02/02-2016

Принята к публикации 18/02-2016

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 187-41-73

e-mail: svivanova@rambler.ru;

yvasyuk@yandex.ru

[Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Иванова С. В.* — к.м.н., доцент кафедры, Школьник Е. Л. — д.м.н., профессор кафедры, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Милягин В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Олейников В. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Орлова Я. А. — д.м.н., заместитель директора по поликлинической работе Медицинского научно-образовательного центра, Сумин А. Н. — д.м.н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза, Баранов А. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии, главный кардиолог Татарстана, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Кожевникова О. В. — к.м.н., зав. отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии, Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ, Мареев В. Ю. — д.м.н., профессор, консультант Медицинского научно-образовательного центра, Новикова Д. С. — д.м.н., зав. лабораторией ревмокардиологии, Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, Рогоза А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, Ротарь О. П. — к.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Сергацкая Н. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии].

Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice

Authors/Task Force Members: Vasyuk Yu. A.¹, Ivanova S. V.¹, Shkolnik E. L.¹, Kotovskaya Yu. V.², Milyagin V. A.³, Oleynikov V. E.⁴, Orlova Ya. A.⁵, Sumin A. N.⁶

Expert Committee: Baranov A. A.⁷, Boytsov S. A.⁸, Galyavich A. S.⁹, Kobalava Zh. D.², Kozhevnikova O. V.⁷, Konradi A. O.¹⁰, Lopatin Yu. M.¹¹, Mareev V. Yu.⁵, Novikova D. S.¹², Oganov R. G.⁸, Rogoza A. N.¹³, Rotar O. P.¹⁰, Sergatskaya N. V.⁴, Skibitsky V. V.¹⁴

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow; ²Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ³Smolensk State Medical University of the Ministry of Health. Smolensk; ⁴Penza State University. Penza; ⁵M. V. Lomonosov Moscow State University. Moscow; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ⁷Scientific Center of Children Healthcare of the Ministry of Health. Moscow; ⁸National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ⁹Kazan State Medical University of the Ministry of Health. Kazan; ¹⁰Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health. Saint-Petersburg; ¹¹Volgograd State Medical University. Volgograd; ¹²V. A. Nasonova Scientific-Research Institute of Rheumatology. Moscow; ¹³Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of the Ministry of Health. Moscow; ¹⁴Kubansky State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

Recently, there was plenty studies published on the arterial stiffness assessment, and importance of this was proved as an independent prediction parameter, together with standard cardiovascular risk factors. In current document, we collect and structure the available clinical and scientific data from abroad and Russian studies. The aim of current publication is the need to bring a reader the importance of demanded in clinical practice ways of arterial wall stiffness assessment, information about conditions when it is important to the

assessment, and available restrictions, as the issues remaining unresolved.

Key words: arterial stiffness, pulse wave velocity, cardiac-ankle vascular index, central aortal pressure, augmentation index, ankle-brachial index, digital-brachial index.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(2): 4–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, кфСПВ — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПАД — пульсовое артериальное давление, плСПВ — плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, ППИ — пальце-плечевой индекс, РА — ревматоидный артрит, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное аортальное давление, АИх — индекс аугментации, САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, D — путь, пройденный волной, Δt — время запаздывания.

Введение

Основой борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) является выявление пациентов с высокой вероятностью их развития и последующее осуществление профилактических мероприятий. Стратификация риска ССО по системе SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и другим подобным шкалам не обеспечивает индивидуального подхода, т.к. реализация факторов риска в значительной степени зависит от их интенсивности, длительности воздействия и генетических особенностей человека. Наибольшее значение имеет определение интегральных показателей сердечно-сосудистого риска (ССР), которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека в течение жизни, и могут быть представлены в количественном выражении. Предполагается, что большинство факторов ССР реализует свое влияние на развитие ССО через воздействие на сосудистую стенку. В связи с этим маркеры субклинического поражения сосудов — кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, увеличение жесткости магистральных сосудов, аугментация центрального аортального давления (ЦАД), снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) — привлекают особое внимание.

При стратификации риска пациентов и оценке эффективности профилактических вмешательств наиболее перспективными для использования

в клинической практике являются простые экономичные неинвазивные методы. В этом аспекте особый интерес представляет определение артериальной жесткости, как интегрального показателя ССР [1]. В настоящем документе представлены наиболее востребованные на практике диагностические методы, особенности их клинического применения, детально обсуждаются методики по оценке скорости пульсовой волны (СПВ; м/с) и ее вариаций, такие как каротидно-фemorальная СПВ (кфСПВ; м/с), САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс).

1. Патофизиологические основы определения сердечно-сосудистой жесткости

Артериальная система обладает двумя основными функциями: транспортной и демпфирующей [2]. Первая функция зависит от ширины просвета сосуда и сопротивления потоку крови. Нарушение транспортной функции проявляется при сужении сосуда в связи с его стенозом/окклюзией или спазмом. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание колебаний давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка (ЛЖ), и превращение пульсирующего артериального кровотока в необходимый периферическим тканям непрерывный кровоток. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при нарушении растяжимости артериальной стенки и вызывает ряд патофизиологических явлений, уве-

личивающих риск ССО. Повышение систолического артериального давления (САД) происходит за счет того, что кинетическая энергия потока крови из ЛЖ в аорту не переходит в потенциальную энергию растягивающейся стенки аорты. При этом увеличивается постнагрузка на ЛЖ, что ведет к развитию его гипертрофии, увеличению потребления кислорода, нарушению диастолической функции, снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности. Артериальная жесткость независимо связана с повышенным риском развития сердечной недостаточности. Наиболее тесная взаимосвязь отмечена между артериальной жесткостью, формированием диастолической дисфункции и развитием диастолической сердечной недостаточности, в результате прямого воздействия аномально повышенной нагрузки на кардиомиоциты в процессе их сокращения и расслабления, и косвенно, вследствие гипертрофии ЛЖ. Уменьшение диастолической отдачи стенки аорты и смещение отраженной волны из диастолы в позднюю систолу приводит к снижению диастолического артериального давления (ДАД) и, как следствие, к уменьшению коронарной перфузии [3]. Повышение САД и пульсового артериального давления (ПАД) ускоряет повреждение артерий и ассоциируется с поражением органов-мишеней [4].

Аорта — главный сосуд, представляющий интерес для определения региональной артериальной жесткости [5-9]. Однако учитывая, что биомеханика артерий — процесс комплексный и сложный, а ее нарушение может приводить к серьезным последствиям, потенциальный интерес представляют все участки артериальной системы. Для каждого артериального сегмента характерна собственная степень вязкости и эластичности, а законы функционирования каждого отдельного сегмента не применимы ко всему артериальному руслу. Транспортную и демпфирующую (амортизирующую) функции аорты и ее основных ветвей, которые относят к артериям эластического типа, нельзя рассматривать отдельно друг от друга. Периферические артерии у здоровых людей обладают большей жесткостью, чем центральные артерии, и это явление приводит к повышению амплитуды давления в сосудах от сердца к периферии (амплификация пульсовой волны). К тому же, жесткость артерий среднего калибра модулируется сосудистым тонусом, который зависит как от функции эндотелия, так и от симпатической нервной [10, 11] и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [12]. Пытаясь создать модель артериального русла, исследователи учитывают, что в системе находятся участки, имеющие высокое сопротивление, в которых происходит отражение пульсовых волн. Отраженные волны наслаиваются на проходящую антероградную пульсовую волну, и увеличивают ее амплитуду. Это явление имеет

важный физиологический смысл, сохраняя энергию сердечного сокращения до капиллярного русла. Кроме того, отраженные волны распространяются и в ретроградном направлении, возвращаясь в восходящий отдел аорты во время диастолы, что способствует увеличению центрального ДАД и улучшает пропульсивную способность сердечно-сосудистой системы. Однако, при повышении сосудистой жесткости и увеличении СПВ, отраженные пульсовые волны возвращаются к сердцу раньше, во время поздней систолы, и повышают (аугментируют) центральное ПАД и САД. Пульсовые отраженные волны возникают в различных сосудах человеческого организма — в бифуркациях крупных артерий [13] и в более мелких артериях мышечного типа. Вазоконстрикция и сужение периферических артериол также может приводить к возникновению отраженных волн, которые раньше возвращаются к сердцу и аугментируют центральное ПАД [14-16]. Эластическая способность артерий варьирует в зависимости от участка артериального русла: степень эластичности уменьшается от проксимальных участков к дистальным. Подобная гетерогенность обусловлена особенностью молекулярной, клеточной и гистологической структур сосудистой стенки, которые меняются на протяжении сосуда [6, 17-19]. У человека СПВ увеличивается от 4-5 м/с в восходящей до 5-6 м/с в брюшной аорте и 8-9 м/с в подвздошной и бедренной артериях [5, 6]. У здоровых людей среднего возраста удалось обнаружить, что напряжение, наоборот, падает от 40 кПа в грудном отделе аорты до 10-20 кПа в общей сонной артерии и 5 кПа в лучевой артерии [20]. Неоднородность артерий является важной основой физиологических и патофизиологических изменений. ПАД в периферических артериях возрастает существенно, чем в центральных, и СПВ, в свою очередь, выше в периферических артериях, обладающих большей жесткостью. Амплитуда колебания давления в периферических артериях больше, чем в центральных. Поэтому брахиоцефальное ПАД является лишь косвенным отражением ПАД в аорте и общей сонной артерии [20].

В развитии артериальной жесткости имеют место два патофизиологически разных процесса в сосудистой стенке — атеросклероз и артериосклероз [21]. Атеросклероз — заболевание интимы с образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки и окклюзией сосуда. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается разрушением эластина, увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток меди, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости. По данным мета-анализа обнаружена значимая взаимосвязь между повыше-

нием кфСПВ и высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и кардиоваскулярных вмешательств [20]. Однако, несмотря на наличие корреляций между степенью артериальной жесткости и масштабом атеросклеротического поражения [22], не всегда удается доказать влияние традиционных факторов риска атеросклероза на развитие артериосклероза [23], что предполагает альтернативные патофизиологические механизмы последнего. Эндотелиальная дисфункция и патология интимы способствуют артериальной жесткости, однако соотношение между артериосклерозом и атеросклеротической болезнью еще недостаточно изучено.

Повышенная артериальная жесткость может наблюдаться при следующих состояниях: старение, низкий вес при рождении, менопауза, недостаточная физическая активность, семейный анамнез артериальной гипертензии (АГ), сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, инфаркт миокарда, метаболический синдром, ожирение, курение, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень С-реактивного белка, гиперхолестеринемия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт, хроническая болезнь почек (ХБП), ревматоидный артрит (РА), системный васкулит, системная красная волчанка [24–29]. Поэтому считают, что оценка эластических свойств крупных сосудов может дать представление о кумулятивном влиянии на прогноз всего комплекса факторов в соответствии с мощностью и продолжительностью их воздействия.

2. Методы и устройства для оценки сосудистой жесткости

2.1. Скорость пульсовой волны (СПВ)

В соответствии с рекомендациями АНА (American Heart Association), 2015г [30]:

- жесткость артериальной стенки следует определять неинвазивно, путем измерения кфСПВ (класс I; уровень доказательности А).
- измерение СПВ в других сегментах сосудистого русла, например в лодыжечно-плечевом, полезно при оценке и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у населения Азии, однако долгосрочные исследования этого метода на территории США и Европы отсутствуют (класс I, уровень доказательности В).
- использование значений СПВ по данным регистрации сфигмограммы в одной точке не рекомендовано, поскольку подобные измерения не изучались в проспективных исследованиях для оценки прогноза ССЗ.
- не рекомендовано измерение СПВ в других сегментах артерий, например, “сонно-лучевом”, поскольку эти измерения не обладают прогностической ценностью (класс III, уровень доказательности Б).

Клинически артериальную жесткость измеряют путем определения СПВ, поскольку это самый простой, неинвазивный и воспроизводимый метод определения кфСПВ является результатом прямого измерения и соответствует общепринятой модели “распространения волн” артериальной системы. Измерение характеристик распространения волн по аортальному и аорто-подвздошному путям клинически наиболее уместно, поскольку аорта и ее главные ветви ответственны за большинство патофизиологических эффектов артериальной жесткости.

СПВ обычно измеряют методом “foot-to-foot”, т.е. от начала (основания) зарегистрированной в одной точке волны до начала другой. Волны обычно регистрируют чрескожно, на правой общей сонной и правой бедренной артериях. СПВ вычисляют, исходя из времени запаздывания (Δt). Можно использовать различные варианты регистрации волн. Соответствующие датчики могут отражать давление [31], растяжение стенки артерии [32] и скорость кровотока, измеренную доплеровским методом [33]. Путь (D), пройденный волной, обычно приравнивается к поверхностному расстоянию между двумя участками регистрации. СПВ вычисляется как $СПВ = D$ (метры)/ Δt (секунды). Расстояние должно быть измерено точно, поскольку даже небольшие погрешности могут повлиять на абсолютное значение СПВ [34]. Чем короче расстояние между двумя участками регистрации, тем больше абсолютная ошибка в определении времени распространения пульсовой волны. При определении кфСПВ одни исследователи рекомендуют использовать общее расстояние между точками регистрации на сонной и бедренной артериях, другие — вычитать расстояние от сонной артерии до яремной вырезки из общего расстояния или вычитать расстояние от сонной артерии до яремной впадины из расстояния между яремной впадиной и местом измерения на бедренной артерии [32, 35]. Все три варианта позволяют только приблизительно оценивать расстояние, но это несущественно в интервенционных исследованиях, нацеленных на определение отличий между исходным и повторным измерениями. Однако при сравнении двух популяций, объединении результатов для установления должных величин или для выполнения мета-анализа, отличия в методах измерения расстояния становятся критически важными. В согласительном документе экспертов по определению артериальной жесткости рекомендуется использовать общее расстояние между точками регистрации на сонной и бедренной артериях и умножить его на коэффициент 0,8 [1].

Необходимо указать на некоторые ограничения этой методики. Качественная регистрация кривой волны давления на бедренной артерии может вызвать затруднения у пациентов с метаболическим

синдромом, ожирением, СД, и заболеваниями периферических артерий (ЗПА) [36]. При наличии аортального, подвздошного, или проксимального бедренного стенозов может наблюдаться уменьшение и запаздывание волны давления. Абдоминальное ожирение, особенно у мужчин и большой размер бюста у женщин приводят к погрешностям в измерении расстояния между двумя участками регистрации [35].

Устройства с использованием механодатчиков для измерения СПВ

Для автоматического определения СПВ можно одновременно регистрировать две волны давления с помощью различных датчиков. В системе Complior System (Colson, Les Lilas, Франция) используется специальный механодатчик, который располагают непосредственно на поверхности кожного покрова [31]. Время распространения пульсовой волны определяется с помощью алгоритма, основанного на анализе корреляции между двумя одновременно зарегистрированными волнами. Обычно изучают три основных артериальных участка: аортальный ствол (*carotid-femoral*), артерии верхних (*carotid-brachial*) и нижних конечностей (*femoral-dorsalis pedis*). Этот метод использовался в большинстве эпидемиологических исследований, продемонстрировавших прогностическую ценность показателя СПВ для сердечно-сосудистых событий.

В методах на основе аппланационной тонометрии (например, “традиционное” устройство SphygmoCor, AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australia) используется пьезоэлектрический “тонометр” Millar, который последовательно помещается в области двух любых зон обнаружения импульса. Время определяют от зубца R на электрокардиограмме (ЭКГ), используемого в качестве точки отсчета, по СПВ, рассчитанной на заранее определенном расстоянии. Устройство SphygmoCor было использовано в исследованиях жесткости артериальной стенки при ХБП CRIC (Anglo-Cardiff Collaborative Study и Chronic Renal Insufficiency Cohort) study, а также в некоторых других исследованиях. В новом варианте прибора SphygmoCor XCEL применяется дополнительный датчик в виде пневмоманжеты на бедре для синхронной регистрации двух сфигмограмм. С января 2016г в США, технология SphygmoCor одобрена для применения в рутинной клинической практике для измерения ЦАД, индекса аугментации (AIx), СПВ и возмещается страховыми компаниями.

В методах, основанных на технологии механотрансдукции (Complior, ALAM Medical, Vincennes, France), используются аналогичные принципы, что позволяет проводить одновременно измерения между различными сегментами сосудистого русла, над которыми расположены чувствительные элементы. Complior широко использовался в европей-

ских эпидемиологических исследованиях, благодаря которым была получена большая часть информации о взаимосвязи СПВ с риском развития ССЗ.

Другие устройства на основе тонометрии (PulsePen, DiaTecne, Милан, Италия) для измерения СПВ используют сигнал ЭКГ и портативный механодатчик (по аналогии с SphygmoCor). Аппарат PulsePen был использован в исследовании PARTAGE (Institutionalized Very Aged Population) для определения прогноза по уровню артериального давления (АД) и жесткости сосудистой стенки, проведенном у пациентов пожилого возраста во Франции и Италии.

Устройства, использующие манжеты, размещенные вокруг конечности, для записи колебаний сосудистой стенки артерий (осциллометрические)

Устройства, основанные на осциллометрии (VP1000, Omron Healthcare, Киото, Япония) оборудованы 4-мя осциллометрическими манжетами, которые располагаются на обеих руках (в области плеча) и лодыжках для расчета плече-лодыжечной СПВ (плСПВ). Приборы также измеряют ЛПИ, который отражает соотношение САД на лодыжечном уровне и на уровне плеча. В многочисленных исследованиях, выполненных с использованием ЛПИ, было показано, что этот показатель может служить основой для простого и достаточно точного неинвазивного метода скрининга и диагностики ЗПА. В этом отношении он превосходит такие методы, как сбор анамнеза, анкетирование и пальпаторное определение пульса на периферических сосудах. Диагностическим критерием стеноза артерий нижних конечностей считают снижение ЛПИ $< 0,9$ [37, 38]. Снижение ЛПИ является предиктором ИБС, инсульта, транзиторных ишемических атак, почечной недостаточности и общей смертности. Именно поэтому поражение артерий нижних конечностей рассматривается как эквивалент ИБС и требует своевременной диагностики и лечения.

В некоторых устройствах с использованием манжеты (VaSera, Fukuda Denshi, Токио, Япония) последние накладываются на все 4 конечности, но регистрируется время прохождения пульсовой волны от сердца к лодыжке, при этом используют фонокардиограф (через маленький микрофон, прикрепленный на груди). В дополнение к САVI, который является производным от сердечно-лодыжечной СПВ, прибор измеряет ЛПИ и пальце-плечевой индекс (ППИ). ППИ — отношение между пальцевым и плечевым давлением; этот показатель является маркером ЗПА, когда это отношение $< 0,7$. ППИ можно применять по ряду показаний, в частности при сомнительных (пограничных) значениях ЛПИ или, когда интерпретировать результаты ЛПИ не представляется возможным из-за развития кальцификации стенок артерий. Также ППИ может быть использован как скрининговый метод диагно-

Таблица 1

Показатели САVI в зависимости от возраста
по данным исследований в российской популяции (M±SD)

Показатель	Возраст <20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	>70 лет
САVI	6,7±0,76	7,2±0,61	7,4±0,63	7,55±0,7	8,0±0,67	8,5±0,64	9,8±1,51

стики, направленный на выявление ранних изменений сосудистой стенки у работников, имеющих вредные и опасные условия труда: воздействие производственного вибрационного фактора, промышленных аэрозолей. На практике измерение ППИ достаточно ограничено лабораторно-диагностической службой из-за трудоемкости и дороговизны. Базовые доплерографические исследования являются “золотым” стандартом в диагностике поражения периферических артерий, но их роль в определении САД на уровне нижних конечностей ограничена. Эта проблема была решена в приборе VaSera VS-1500N, позволяющем автоматически рассчитывать ППИ с применением плечевых и специальных пальцевых манжет.

Устройство VaSera широко распространено в Японии для исследований у диализных больных, а также при оценке когнитивных нарушений. САVI позиционируется как маркер “истинной артериальной жесткости”, математически очищенный от влияния АД [39]. В большинстве исследований он действительно демонстрировал значимую, но существенно более слабую связь с АД, чем СПВ [40]. В работе [41] коэффициент корреляции САVI с САД составил 0,279, с ДАД — 0,175, с ПАД он был выше — 0,620. Из всех параметров для оценки свойств сосудистой стенки, САVI по физиологической сути ближе всего индексу жесткости β . По разным данным коэффициент их корреляции варьирует от 0,270 до 0,812 [42].

Однако данные о применении устройства VaSera в европейской популяции ограничены. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных клинических исследований по использованию данного прибора в РФ у пациентов с различными ССЗ [43-51]. Применение устройства VaSera в различных возрастных группах российской популяции позволило определить пороговые значения САVI. Показатель САVI зависит от возраста человека, средняя величина его увеличивается с 6,7 ед. в возрасте <20 лет до 9,8 ед. в возрасте >70 лет (таблица 1).

Коэффициент корреляции САVI с возрастом у нормотоников ($r=0,71$, $p<0,001$) достаточно высокий [51]. У россиян по сравнению с японцами более выражена позитивная связь САVI с возрастом, что может быть обусловлено воздействием значительно большего количества факторов риска, воздействующих на сосудистую стенку.

2.2. Центральное аортальное давление и показатели отраженной волны

В соответствии с рекомендациями АНА, 2015г [30]:

— при оценке постнагрузки ЛЖ в качестве прогностического показателя или цели терапевтического вмешательства следует определять одновременно как ЦАД, так и центральный аортальный поток (класс I; уровень доказательности C);

— при оценке показателей отраженной волны предпочтение следует отдавать методам “разложения” волны на “прямую” и “обратную”, а не ориентироваться только на индекс AIx (класс I; уровень доказательности B).

Эксперты Европейского общества кардиологов считают, что регистрация артериальной волны предпочтительна на центральном уровне, т.е. в восходящей аорте, т.к. ее величина именно в восходящей аорте отражает истинную нагрузку на ЛЖ и стенки магистральных артерий [20, 52]. При этом пульсовую волну необходимо оценивать по трем главным параметрам: центральному САД и ПАД, а также AIx. Это обусловлено независимым предиктивным значением вышеперечисленных параметров при прогнозировании риска общей смертности у больных с конечной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), кардиоваскулярных событий у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству, у лиц, страдающих АГ [53-55].

Для вычисления вышеприведенных показателей используют запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с помощью передаточной функции. Альтернативным способом является анализ центральной волны давления на основе сфигмограммы общей сонной артерии. В основе регистрации пульсовых колебаний указанных выше участков артериального русла лежит методика аппланационной тонометрии [20].

Для того чтобы восстановить аортальную волну по лучевой тонометрии применяют как индивидуально определяемые, так и общие для всех пациентов “обратные передаточные функции”. Полученная в результате оценка ЦАД считается более точной, чем оценка AIx. Кроме того, следует учитывать, что на определенном этапе рассматриваемой процедуры расчета ЦАД вместо истинного давления в лучевой артерии оценива-

ется давление, измеренное в плечевой артерии, что может приводить к некоторым ошибкам. Несмотря на эти ограничения, лучевая тонометрия популярна, т.к. она достаточно проста в исполнении. Тонометрия сонной артерии требует более высокой техники выполнения, но для восстановления ЦАД не требуется перерасчетов с использованием передаточной функции, т.к. артериальные участки (сонная артерия и аорта) очень близки, и формы волны давления в них весьма похожи. Прибор SphygmoCor CvMS CP, на основе которого реализован метод лучевой аппланационной тонометрии, признанный в мире как “золотой стандарт” неинвазивного измерения ЦАД, валидирован по отношению к инвазивному методу измерения, и обеспечивает достоверными параметрами центральной волны, в т.ч. центральными САД, ПАД и АІх; является эталонным прибором.

Объемный сфигмограф VaSera VS-1500N, используя контурный анализ пульсовой волны, позволяет определить АІх пульсовой волны на правой (левой) плечевой артерии (R(L)-AI, который характеризует величину отраженной волны из бассейнов нижней половины тела. При этом он высоко коррелирует с показателями аугментации ЦАД и отражает степень аугментации пульсовой волны в аорте.

Пульсовая волна также может быть зарегистрирована осциллометрическим методом на плече, в ходе процедуры, аналогичной традиционному измерению АД [56]. Центральная пульсовая волна в этом случае также моделируется путем “передаточной” функции. В приборе SphygmoCor XCEL СВР для этих целей имеется модифицированная функция преобразования, валидированная по отношению к прибору SphygmoCor CvMS. В приборе Arteriograph® (TensioMed, Budapest, Hungary) используется алгоритм, основанный на позднем систолическом пике волны давления, а алгоритм ARCSolver, реализованный в Mobil-o-graph® (IEM, Stolberg, Germany) обладает как метод передаточной функцией [14]. Преимуществами данного метода являются простота и возможность интеграции в обычные осциллометрические приборы для измерения АД и системы суточного мониторинга. Этот способ оценки ЦАД реализован в эталонной системе суточного мониторинга Oscar2 компании SunTech Medical (США) на базе валидированной технологии SphygmoCor и в мониторах АД VpLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород). Важной особенностью данного прибора является возможность оценки суточных колебаний не только АД, но и СПВ, ЦАД и АІх.

Анализ ЦАД позволяет определить факторы повышения САД, выявить особые варианты АГ. У молодых мужчин, обычно высокого роста, занимающихся спортом, при высоком ударном объеме и значительной амплификации пульсовой волны,

регистрируется повышение периферического САД, но центральное САД остается нормальным. В этом случае формируется “ложная” изолированная систолическая АГ (ИСАГ) молодых мужчин. При этом варианте ИСАГ не следует назначать антигипертензивную терапию и прибегать к ограничениям при выборе специальности [52, 57, 58]. В последние годы с помощью измерения ЦАД осуществляется контроль за лечением АГ, подбор препаратов, избирательно снижающих аугментацию ЦАД — антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сартаны, что обеспечивает оптимизацию терапии АГ [59]. Особенно важно контролировать ЦАД при лечении больных с поражением сосудов мозга с целью профилактики нарушений мозгового кровообращения, т.к. мозговые сосуды в наибольшей степени подвержены воздействию повышенного центрального ПАД. Необходимо отметить, что ЦАД, АІх, и СПВ не могут использоваться как взаимозаменяемые показатели артериальной жесткости. В отличие от СПВ, являющейся прямым показателем артериальной ригидности, ЦАД и АІх служат только косвенными, суррогатными показателями жесткости артерий. Однако они дают дополнительную информацию об отраженной волне. С целью определения вклада аортальной жесткости в отраженную волну оптимальным является сочетание анализа показателей центральной пульсовой волны с измерением аортальной СПВ.

3. Клиническое применение показателей артериальной жесткости

В соответствии с рекомендациями АНА 2015г [30] *измерение артериальной жесткости обладает дополнительной ценностью при прогнозировании сердечно-сосудистых событий с учетом стандартных факторов риска ССЗ (класс IIa, уровень доказательности A).*

3.1. Артериальная жесткость у пациентов без клинических проявлений атеросклероза

Классические факторы ССР были выявлены в исследованиях, проведенных на общей популяции, т.е. в условиях, когда подавляющее большинство участников либо не получали медикаментозную терапию вообще, либо лечились нерегулярно. В настоящее время в большинстве развитых стран мира пациенты с диагностированными ССЗ получают мощную терапию, способствующую коррекции основных факторов риска, в первую очередь гиперлипидемии и АГ. Быстрое снижение АД и общего холестерина сыворотки приводит к улучшению прогноза *de jure* (при оценке по различным шкалам); *de facto* оно не отражает уменьшения поражения сосудов, требующего длительной коррекции имеющихся нарушений. Это обстоятельство потре-

бовало поиска новых ориентиров для стратификации риска и выбора адекватных целей для терапевтических вмешательств у этой категории больных. Наиболее привлекательной для амбулаторной практики выглядит оценка жесткости магистральных артерий.

Жесткость сосудистой стенки в значительной степени зависит от той “программы”, которая заложена в организм человека во время его внутриутробного развития. Поэтому структура и функция сосудов программируются во время ранних периодов жизни. Это может сопровождаться развитием изменений в артериях, включенных в концепцию раннего старения сосудов EVA-синдром (Early Vascular Aging) [60]. Раннее старение сосудов характеризуется качественными изменениями артериальной стенки (ремоделированием) и проявляется увеличением жесткости сосудов [61]. Это приводит к нарушению их демпфирующей функции, повышению скорости распространения прямой и отраженной пульсовых волн, является причиной увеличения (аугментации) центрального ПАД в результате возвращения основной отраженной волны к основанию аорты во время систолы [62].

Важное значение имеет определение относительного риска развития ССЗ у молодых лиц, изменение их образа жизни и возможность дальнейшего предотвращения структурно-функционального изменения аорты [63].

В европейских 2007г и российских 2008г рекомендациях по диагностике и лечению АГ сосудистая стенка была впервые обозначена как “орган-мишень”, а повышение СПВ включено в перечень субклинически пораженных органов-мишеней у больных АГ [64, 65]. Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ. В рекомендациях ESH/ESC (European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology) по АГ 2007г пороговое значение кфСПВ >12 м/сек было предложено в качестве показателя значительных нарушений функции аорты у больных АГ среднего возраста. В согласительном документе по оценке артериальной жесткости в повседневной практике рассмотрен новый метод расчета СПВ и была рекомендована новая пороговая величина кфСПВ — 10 м/с [1], что нашло отражение в последних рекомендациях ESH/ESC по АГ 2013г [52]. По результатам измерения артериальной жесткости, значительная часть больных АГ из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого ССР. В ряде исследований показано, что стойкое повышение кфСПВ во время лечения АГ и других ССЗ ассоциировано с высоким ССР и неблагоприятным исходом.

3.2. Артериальная жесткость у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза

О наличии связи между атеросклерозом и ригидностью артериальной стенки не существует единого мнения. В ряде работ не было обнаружено корреляции между эластичностью сосудов и наличием в них атероматозных бляшек [66, 67]. Выполненные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса [68, 69]. Но даже исследователи, признающие, что такая связь существует, предлагают достаточно противоречивые теории для ее объяснения [70]. Существуют гипотезы о ведущей роли атеросклероза, который на определенном этапе приводит к повышению ригидности артерий [71]. Другими исследователями в качестве первопричины предполагается возрастающая жесткость артерии, которая вызывает поражение сосудистой стенки и развитие атеросклероза [72].

Ремоделирование сосудов, оценка отношения толщины медики к просвету сосуда (*media-to-lumen ratio*), более тесно связаны с ПАД, чем со средним давлением, при этом предполагается, что анатомические особенности могут внести дополнительный вклад в ремоделирование сосудистого русла [73-76]. В ряде исследований продемонстрирована значительная взаимосвязь между СПВ в аорте и отношением толщины медики к просвету сосуда (*media-to-lumen ratio*) мелких артерий [71]. Такие органы, как головной мозг, почки и глаза, особенно чувствительны к высокому давлению и пульсирующему потоку [77]. Местный кровоток связан с низким сопротивлением микрососудов, что облегчает проникновение избыточной энергии пульсирующего потока в микрососудистое русло [78]. Это может способствовать повторным эпизодам микрососудистой ишемии, повреждению тканей и проявляется напряжением белого вещества, клинически неподтвержденными очаговыми инфарктами головного мозга и атрофией ткани, что вносит свой вклад в развитие когнитивных нарушений и деменции. Жесткость аорты также связана с повышенным риском ишемического или геморрагического инсульта [79]. Проявления атеросклероза связаны с повышенной жесткостью, которая способствует атерогенезу и риску разрыва бляшки.

Относительно влияния артериальной жесткости на прогноз пациентов с ИБС имеются ограниченные данные. В экспериментальных работах показано, что снижение растяжимости аорты способствует нарушению коронарной перфузии, особенно на фоне коронарного атеросклероза [80, 81]. СПВ явилась независимым предиктором развития ССО в госпитальный и ранний постгоспитальный периоды у пациентов с острым коронарным синдромом [82]

и со стабильным течением ИБС [83]. Однако невозможно было бы рассматривать снижение жесткости артерий в качестве промежуточной цели лечения в отсутствие доказательств того, что повышение эластичности сосудистой стенки приводит к улучшению прогноза у этой категории больных. В 2009г впервые было показано, что снижение СПВ на фоне длительного лечения является независимым предиктором благоприятного прогноза у мужчин с ИБС [84]. Накопленные знания дают основание полагать, что терапевтическая стратегия, имеющая целью уменьшить артериальную ригидность, может привести к более значительному улучшению прогноза пациентов, чем коррекция отдельных факторов риска.

Уже несколько лет во многих странах для оценки артериальной жесткости у пациентов с документированными ССЗ, включая пациентов с атеросклерозом, ИБС и инсультом широко используется САVI [85, 86]. Возможности САVI у больных атеросклерозом различной локализации достаточно обширны и включают следующие направления:

- оценка тяжести коронарного атеросклероза и прогноза у больных ИБС;
- оценка тяжести неврологических нарушений и прогноза у больных с острым нарушением мозгового кровообращения;
- оценка эффективности вторичной профилактики и реабилитации у больных ИБС и заболеваниями сосудов головного мозга.

Уровень САVI отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС [85, 87, 88]. В исследованиях с использованием ангиографии показано, что жесткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом коронарных артерий [89], а также протяженности и степени их стенозирования [7]. Кроме того, САVI является независимым параметром, положительно ассоциированным с индексом коронарного кальция и степенью стеноза коронарных артерий [90]. Показано, что повышение жесткости артерий у больных ИБС сопряжено с более частым выявлением периоперационных осложнений коронарного шунтирования, в т.ч. инсультов и летальных исходов [91]. Имеется значительная связь между САVI и степенью выраженности атеросклероза в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями [33, 87, 92].

Таким образом, повышение артериальной жесткости ассоциируется с негативным прогнозом у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, а увеличение САVI коррелирует с распространенностью атеросклеротического поражения.

3.3. Артериальная жесткость у больных СД

Диабетическая ангиопатия обусловлена метаболическими нарушениями, развивающимися вследствие недостаточности инсулина при СД. Диа-

бетическая макроангиопатия развивается в основном при СД 2 типа и проявляется в виде артериосклероза, кальцифицирующего склероза Менкеберга, диффузного фиброза интимы. Отложение солей кальция происходит в средней оболочке (медиа) артерий, наиболее частая локализация подобных отложений — артерии нижних конечностей. Кальцификация приводит к повышению сосудистой жесткости, что в свою очередь повышает средние значения САД на лодыжечном уровне. Это приводит к ошибочному получению завышенных показателей ЛПИ, и снижает его достоверность в выявлении ЗПА у больных СД. В связи с затрудненной диагностикой ЗПА у пациентов с СД Американской Ассоциацией Сахарного Диабета и Американской Ассоциацией Сердечно-сосудистых заболеваний с целью верификации сосудистых поражений у пациентов с повышенной жесткостью сосудов рекомендовано учитывать не только ЛПИ, но и ППИ, особенно в случаях, если ЛПИ >1,30.

В развитии изменений механических свойств артериальной стенки, увеличении ее жесткости и снижении эластичности важная роль отводится накоплению в матриксе конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков. Японскими учеными у больных СД 2 типа показана тесная корреляция САVI с гомоцистеином [86], гликированным гемоглобином, глюкозой крови натощак [86, 87], высокочувствительным С-реактивным белком, сывороточным альбумином А, фибриногеном и лейкоцитами. У больных СД показатель САVI был выше в среднем на 1,19 ед. по сравнению с контролем ($p<0,001$) и позитивно коррелировал с кальциевым индексом коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии ($r=0,303$, $p<0,0001$) [93].

3.4. Артериальная жесткость и ХБП

Как и мозг, почки относятся к органам с низким сосудистым сопротивлением, пропуская большое количество крови в течение суток. Уникальная структура микрососудов почек, с сопротивлением по обе стороны клубочка, увеличивает давление на клубочек почти до уровня аорты. При повышенной жесткости аорты, микрососуды почек подвергаются избыточному давлению, которое приводит к повреждению почечных клубочков, протеинурии и потере функции. Ремоделирование артерий при ХБП характеризуется ранним сосудистым старением и ускоренным прогрессированием артериальной ригидности [94]. Изменение артериальной ригидности, приводящее к утрате градиента жесткости, значительно в большей степени выражено у пациентов с ХБП, чем здоровых людей, и наступает на 20 лет раньше. Процессы артериальной ригидности при ХБП характеризуются непрерывным формированием структурных нарушений артериальной стенки: утолщением фиброэластического компонента

интимы, кальцификацией эластических волокон, повышением накопления внеклеточного матрикса, эластинолизом и воспалением, повышением коллагенового компонента наряду со снижением эластического, накоплением конечных продуктов гликирования [95]. Эти изменения начинаются уже на ранних стадиях нарушения функции почек и прогрессируют по мере ее снижения.

Проспективные, когортные исследования показали, что СПВ является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в широком спектре популяций, включая ХБП [96, 97]. Повышенная артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий, требующих диализа [98-101]. Установлена обратная ассоциация аортальной СПВ и СКФ у больных с и без ХБП [102, 103]. Повышение аортальной СПВ ассоциируется с более высоким риском развития альбуминурии и ее прогрессирования. Утрата градиента жесткости у больных ХБП, находящихся на диализе, оказалась наиболее сильным среди всех параметров артериальной ригидности, предиктором смертельных исходов [104]. О градиенте жесткости вдоль артериального русла можно косвенно судить по амплификации ПАД и по отношению СПВ, измеренной в аорте и периферических артериях. Последнему методу, видимо, следует отдать предпочтение как методу, основанному на прямой характеристике артериальной ригидности, каковой является СПВ.

Почечному кровотоку свойственна ауторегуляция, обеспечивающая быстрый и чувствительный ответ на изменение системного давления с целью поддержания постоянного давления в капиллярах клубочка и его защиты от повышения САД и ПАД. Однако срыв ауторегуляции, к которому особенно предрасположены пациенты с АГ и СД, наступает при повышении ПАД >50-60 мм рт.ст. при относительно невысоком АД_{ср.}, например, при АД 145/80 мм рт.ст. ПАД и САД — клинические маркеры артериальной ригидности, они являются наиболее сильными предикторами развития ХБП среди показателей АД в плечевой артерии у лиц без АГ [105]. Исходный уровень ПАД определяет степень снижения СКФ у нелеченных больных АГ [106].

Таким образом, имеются достаточно веские основания рассматривать пациентов с ХБП как потенциальную целевую группу для оценки аортального САД и ПАД, параметров артериальной ригидности путем контурного анализа центральной пульсовой волны и измерения СПВ.

3.5. Артериальная жесткость и ХСН

В 90-х годах XX века был опубликован целый ряд результатов исследований [107-109], показав-

ших, что при ХСН имеет место снижение растяжимости артериальной стенки. В 2015г стали доступны результаты наблюдения за Фремингемской популяцией, в которой повышение СПВ было независимым предиктором развития ХСН [110]. В отечественных исследованиях продемонстрировано повышение жесткости артерий у больных с ХСН различной этиологии [111], а также прямая достоверная связь СПВ с функциональным классом сердечной недостаточности как при сниженной, так и при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ [112]. У пациентов с ХСН СПВ была обратно пропорциональна уровню карбоксиконцевого телопептида коллагена I типа ($r=-0,59$; $p<0,001$). Причем при регрессионном анализе с поправкой на все сопутствующие факторы эта корреляция сохранялась, подтвердив связь метаболизма коллагена и артериальной жесткости при сердечной недостаточности [113]. Эти и другие имеющиеся данные дали возможность рассматривать повышение жесткости магистральных артерий как один из патогенетических механизмов прогрессирования ХСН. Наиболее вероятный сценарий его реализации предполагает, что при выбросе крови из ЛЖ в “жесткую” артериальную систему не происходит адекватного депонирования части ударного объема, повышается САД, приводя к повышению постнагрузки на ЛЖ; длительное увеличение постнагрузки создает предпосылки к развитию гипертрофии ЛЖ и нарушению его релаксации; снижение ДАД, особенно на фоне коронарного атеросклероза, ведет к уменьшению перфузии миокарда, а в сочетании с возросшей потребностью в кислороде может стать причиной субэндокардиальной ишемии [114-116]. Все эти процессы приводят к нарушению согласованной деятельности сердца и сосудов [117-119] и неблагоприятно влияют как на диастолическую, так на систолическую функцию ЛЖ, эффективность его работы, ухудшая гемодинамику, симптоматику, переносимость нагрузок и потенциально увеличивая риск неблагоприятных клинических исходов у больных с ХСН [120, 121]. Однако в отношении связи повышенной жесткости магистральных артерий и прогноза больных ХСН есть только единичные данные. Была обнаружена прямая достоверная связь СПВ с сердечно-сосудистой смертностью и риском госпитализаций у пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ $53\pm 18\%$) [122]. В другом исследовании [123] СПВ была независимым предиктором смертности пациентов с систолической ХСН, причем не уступала по степени влияния на прогноз величине ФВ ЛЖ и мозгового натрийуретического пептида. К сожалению, оба исследования были выполнены на ограниченных группах пациентов, тем ни менее они открыли такое перспективное направление в изучении эластических свойств магистральных артерий при ХСН, как использование параметров

артериальной жесткости в качестве информативных и доступных маркеров эффективности терапии. Было получено достоверное снижение САVI на фоне успешной терапии ХСН, при этом САVI достоверно коррелировал с ФВ ЛЖ [124].

Опубликованные к настоящему времени результаты исследования позволяют считать, что повышение ригидности магистральных артерий может иметь разные детерминанты и разные механизмы влияния на риск развития и прогрессирования ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ [125-127], кроме того, вероятно, существуют различия во вкладе артериальной жесткости в эти процессы на различных стадиях заболевания. В этом аспекте снова встает вопрос выбора оптимальных параметров для оценки жесткости магистральных артерий у пациентов с ХСН. СПВ, “золотой стандарт” измерения эластических свойств артерий при АГ, может дать ограниченную информацию при умеренной и тяжелой ХСН, протекающей со снижением АД. В ряде исследований при сравнении групп с систолической ХСН и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, СПВ была ниже у пациентов с систолической дисфункцией [128, 129]. Однако введение поправок на уровень растягивающего давления и/или использование АД-независимых параметров давало возможность выявить существенные нарушения эластических свойств магистральных артерий на фоне прогрессирующей дисфункции ЛЖ [130-134].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о наличии вклада артериальной ригидности в развитие и прогрессирование ХСН. Предметом дальнейших исследований должно стать изучение влияния жесткости магистральных сосудов на выживаемость пациентов при разных стадиях и типах ХСН, а также оценка вклада направленной коррекции нарушенных эластических свойств артерий в снижение риска развития сердечной недостаточности и ее осложнений. При планировании будущих исследований у больных с ХСН, особенно со сниженной систолической функцией, крайне важным является выработка оптимальных методических подходов к оценке сосудистой жесткости в этой популяции.

3.6. Артериальная жесткость и ревматоидный артрит

РА — заболевание с высоким ССР [135]. Мета-анализ 17 проспективных исследований свидетельствует о повышении уровня кардиоваскулярной летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией [136]. Основными причинами высокой смертности от ССО являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие ХСН и внезапной сердечной смерти [137, 138]. Риск ИБС и инфаркта миокарда при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раз, ХСН — в 1,8 раз

по сравнению с общей популяцией [139], причем его резкое увеличение отмечено уже в дебюте заболевания [140]. Большинство случаев ССО развивается у больных РА с низким или умеренным ССР, согласно существующим стандартным методам его определения [141]. Увеличение кардиоваскулярной летальности при РА обусловлено накоплением классических факторов риска ССЗ; хроническим воспалением/аутоиммунными нарушениями, побочными эффектами некоторых противоревматических препаратов [142].

Системное воспаление, независимо от уровня АД, может способствовать снижению эластических свойств артерий. В ряде работ показано, что для больных РА характерно значительное снижение эластичности мелких и крупных сосудов по сравнению с лицами без ревматических заболеваний. В исследовании [143] впервые продемонстрировано увеличение кфСПВ и ее корреляция со степенью текущего воспалительного процесса у больных РА без классических факторов риска ССЗ [143]. Медиана кфСПВ у больных РА только на 10% выше, чем в контроле, однако это было клинически значимым изменением, т.к. кфСПВ увеличивается на 6% каждые 10 лет, т.е. возраст сосудов больных \approx на ≥ 20 лет популяционного уровня. По данным мета-анализа [144], включающего 25 исследований, пациенты с РА по сравнению с контролем характеризуются значительным увеличением кфСПВ, плСПВ и АIх. При этом наиболее значимые различия в кфСПВ обнаружены между контрольной группой и больными РА на ранних стадиях заболевания. Основными факторами, влияющими на увеличение сосудистой жесткости при РА, являются классические факторы риска — возраст, мужской пол, АГ, гиперлипидемия, висцеральное ожирение и болезнь-специфические факторы — высокая активность и тяжесть заболевания.

В результате 5-летнего проспективного наблюдения выявили зависимость артериальной жесткости от уровня воспаления при РА, что указывает на необходимость агрессивного контроля воспаления для снижения риска ССО [145]. Показано снижение кфСПВ на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α , ритуксимабом — химерными моноклональными антителами к CD20 молекуле В-лимфоцитов, и тоцилизумабом — ингибитором рецепторов к интерлейкину-6 [146-148], что предполагает возможность использования оценки кфСПВ как метода динамического наблюдения за течением заболевания.

Таким образом, определение сосудистой жесткости может быть полезным у больных РА с целью выявления бессимптомных кардиоваскулярных нарушений, выделения групп высокого риска ССО и для динамического наблюдения при активном лечении.

3.7. Артериальная жесткость у детей

В соответствии с рекомендациями АНА 2015г [30] устройства, используемые для оценки сосудистой жесткости у детей должны быть валидизированы на детях (класс I, уровень доказательности C).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и аппланационная тонометрия, являющиеся методами неинвазивной оценки аортальной ригидности, имеют ограничения в применении у детей. Созданное на основе супрасистолического метода регистрации сфигмограмм устройство контурного анализа пульсовых волн, приближенных по характеристикам к центральному пульсу, (Arteriograph, Tensiomed, Венгрия) хорошо адаптировано для исследования СПВ и показателей центральной гемодинамики у детей, начиная с 3-летнего возраста. Референсные значения на Arteriograph, Tensiomed для большой группы здоровых детей в возрасте 3-18 лет (n=3374) были получены венгерскими специалистами [149]. Авторами показана важность применения возрастных и ростовых норм при оценке уровня СПВ у детей. СПВ у детей не увеличивается равномерно с возрастом. В группах детей младшего возраста (между 3 и 8 годами) медиана показателей СПВ остается постоянной для обоих полов, затем резкое увеличение показателя происходит в 12,1 лет у мальчиков и в 10,4 лет у девочек. С 10-12-летнего возраста прессорная нагрузка не может компенсироваться так успешно, как в возрасте 3-8 лет, и повышение АД сопровождается повышением аортальной ригидности. У детей вследствие высоких компенсаторных возможностей молодого организма важно оценивать не только абсолютное повышение показателя СПВ >95-го перцентиля, но и его динамику. Увеличения СПВ в течение нескольких лет от 25-го до 90-го перцентиля должно настораживать в контексте раннего повышения жесткости аортальной стенки и требует дальнейшего углубленного исследования с целью ранней профилактики развития ССЗ.

В настоящее время недостаточно данных, связывающих изменение артериальной жесткости в детстве с факторами риска ССЗ во взрослом возрасте. Однако существуют корреляции между показателями сосудистой жесткости и классическими факторами риска, которые приводят к сердечно-сосудистым событиям у взрослых. Имеются данные, согласно которым факторы риска ССЗ у детей, в частности повышение АД, связаны с расчетной СПВ у взрослых [150]. В финском исследовании более высокая СПВ имела место у взрослых, имевших сочетание нескольких факторов риска в детском возрасте, в частности при метаболическом синдроме [151]. Благоприятные факторы в юном возрасте — регулярное употребление фруктов и овощей, ассоциируются с более низкой СПВ [152]. Классические факторы риска ССЗ влияют на изме-

нение СПВ у детей. Дети с семейным анамнезом АГ [153, 154], повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности [155], СД 2 типа [156], заболеванием почек [157], стрессовыми нагрузками [158-160], курением [161], низким уровнем физической активности [162, 163], имеют более высокие значения СПВ.

Перспективные направления

В настоящее время на территории РФ организован регистр по использованию суточного монитора АД VpLab с функцией Vasotens. После завершения протокола будут рассчитаны и валидизированы возрастные среднесуточные нормы значений СПВ и ЦАД.

Запланирована организация регистра по использованию прибора сосудистого скрининга VaSera 1500 для уточнения нормативных показателей и возможности его использования в комплексных программах профилактического осмотра и диспансерного наблюдения.

В качестве перспективных направлений в настоящее время рассматривают оценку сосудистой жесткости с использованием ультразвуковых (УЗ) приборов и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Сигналы, получаемые с помощью УЗ преобразователей, регистрируют в различных сосудистых областях, но чаще используются сонные и бедренные. Обычно используется УЗИ в В-режиме. Хотя некоторые отделы аорты являются сложными для проведения УЗ-измерений, все же в грудной аорте они технически выполнимы. Кроме того, УЗИ используется для оценки локальной растяжимости сосудов (из поперечного сечения сосуда), чаще всего сонной артерии. МРТ может применяться во многом таким же образом, как и УЗИ. Контрастная МРТ может быть использована для получения скорости кровотока вдоль любой заданной анатомической плоскости. В настоящее время методология и интерпретация УЗ и МРТ технологий оценки жесткости сосудистой стенки в основном являются предметом научных исследований.

Дальнейшей разработки требует направление по оценке сосудистой жесткости в первичном амбулаторном звене при проведении профилактических осмотров и выявлении групп повышенного ССР. Предметом исследований должно стать изучение влияния жесткости магистральных сосудов на выживаемость пациентов при разных стадиях и фенотипах ХСН, а также оценка вклада коррекции нарушенных эластических свойств артерий в снижение риска развития сердечной недостаточности. В педиатрии необходимо проведение исследований по оценке взаимосвязи показателей сосудистой жесткости у детей, поражения органов-мишеней, в частности сердца при его гипертрофии.

Заключение

Вышеуказанные сведения еще раз подчеркивают важную роль измерения жесткости магистральных артерий не только для оценки риска развития ССЗ, но и для определения прогноза пациентов, уже страдающих ССЗ. Измерение сосудистой жесткости и центрального давления следует рекомендовать в качестве одного из методов стратификации ССР, в частности тем пациентам, у которых поражение органов-мишеней не были выявлены рутинными методами, а также пациентам с промежуточным риском по SCORE. Центральное аортальное давление и сосудистая жесткость не являются взаимозаменяемыми понятиями. Для более точной оценки прогноза и эффективности терапии следует одновременно оценивать давление в аорте и СПВ. Определение СПВ на участке от общей сонной

до бедренной артерии является “золотым стандартом” для измерения артериальной жесткости. Однако в последние годы появились методы, в частности оценка CAVI, обладающего по данным многочисленных эпидемиологических и клинических исследований независимой диагностической и прогностической значимостью. Оценка CAVI может эффективно использоваться в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости, как в качестве скрининга, так и динамического наблюдения за течением заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. Для верификации ЗПА в повседневной клинической практике рекомендовано определение ЛПИ. Пациентам с кальцинированными артериями, у которых значение ЛПИ $\geq 1,3$ или его оценка затруднена, в качестве диагностического теста показано определение ППИ.

Литература

1. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445-8.
2. Fundamental Clinical Physiology. Ed. AG Kamkin and AA Kamensky. Moscow: "Academia" Publishing Center. 2004: 31-43. Russian (Фундаментальная клиническая физиология. Под ред. А. Г. Камкина и А. А. Каменского. Москва: издательский центр "Академия". 2004: 31-43).
3. Bronwyn A Kingwell, Tamara K Waddell, Tanay L Medley, et al. Large Artery Stiffness Predicts Ischemic Threshold in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC* 2002; 40 (4): 773-9.
4. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1652-60.
5. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005: 624.
6. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72: 1257-69.
7. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, et al. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *JACC* 1989; 13: 399-405.
8. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994; 23: 878-83.
9. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 89-98.
10. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, et al. Sympathetic activation decreases radial artery compliance in humans. *Am J Physiol* 1994; 267: H1368-76.
11. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension*. 2005; 45: 608-11.
12. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension* 1995; 26: 491-6.
13. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill 1964; 343-7.
14. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735-40.
15. Safar ME, Van Bortel LM, Struijker Boudier HA. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res* 1997; 34: 67-81.
16. Struijker-Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003; 2: S19-23.
17. Bezie Y, Lamaziere JM, Laurent S, et al. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1027-34.
18. Fischer GM, Llauro JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 1966; 19: 394-9.
19. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.
20. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
21. Colin D, Jonathan N, Richard P, et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010; 96: 817-23.
22. Van Popele N, Grobbee D, Bots M, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
23. Ceceja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009; 54: 1328-36.
24. Yun J, Kim JY, Kim OY, et al. Associations of plasma homocysteine level with brachial-ankle pulse wave velocity, LDL atherogenicity, and inflammation profile in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21 (2): 136-43.
25. Avest E, Holewijn S, Bredie SJ, et al. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hypertens* 2007; 20: 263-9.
26. Aoun S, Blacher J, Safar ME, et al. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (10): 693-700.
27. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' / The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338-50.
28. Manuel A Gomez-Marcos, Jose I Recio-Rodríguez, Maria C Patino-Alonso, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012; 12-37. <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/12/37>
29. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-63.
30. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension* 2015 Sep; 66(3): 698-722.
31. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.
32. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000; 35: 637-42.
33. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
34. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, et al. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J* 1991; 121: 1460-70.
35. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445-52.
36. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972; 10: 327-35.
37. National guidelines on the management of patients with vascular arterial pathology (Russian coglasitelny document). Part 1. Peripheral artery. — М.: Изд AN Bakuleva SCCVS. 2010. 176 p. Russian (Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. — М.: Изд-во ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2010. 176 с).

38. Recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease, 2011. Rational pharmacotherapy in cardiology 2012; Appendix №4: 4-73. Russian (Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий, 2011. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; Приложение №4: 4-73).
39. Iбата J, Sasaki H, Kakimoto T, et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80(2): 265-70.
40. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). J Atheroscler Thromb 2006; 13(2): 101-7.
41. Okura T, Watanabe S, Kurata M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2007; 30(4): 335-40.
42. Okura T, Wang L, Fang P, et al. Evaluation on cardio-ankle vascular index derived from ultrasound. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2008; 36(8): 750-3.
43. Trifonova S, Gaisenk OV, Sidorenko BA. Application of methods of assessment of vascular stiffness in clinical practice: the possibility of cardio-ankle vascular index (CAVI). Kardiologia 2015; (4): 55-61. Russian (Трифонов С. С., Гайсенок О. В., Сидоренко Б. А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможность сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI). Кардиология 2015; (4): 55-61).
44. Rogoza AN, Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, et al. The state of the vascular wall in the population of the adult population on the example of the inhabitants of the city of Tomsk, according to a study ESSE-RF. Systemic hypertension 2014; 11 (4): 42-8. Russian (Рогоза А. Н., Кавешников В. С., Трубачева И. А. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей города Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии 2014; 11 (4): 42-8).
45. Sumin AN, Osokina AV, Shcheglova AV, et al. Can I use the cardio-ankle vascular index to estimate the prevalence of atherosclerosis in patients with coronary heart disease. Siberian Medical Journal 2014; (1): 45-9. Russian (Сумин А. Н., Осокина А. В., Щеглова А. В. и др. Можно ли с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса оценить распространенность атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал 2014; (1): 45-9).
46. Aliyeva AS, Boyarinova MA, Moguchaya EV, et al. Markers of subclinical arterial disease in a sample of residents of St. Petersburg (according to ESSE-RF). Arterial hypertension 2015; 21 (3): 241-51. Russian (Алиева А. С., Бояринова М. А., Могучая Е. В. и др. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия 2015; 21 (3): 241-51).
47. Kobalava JD, Kotovskaya YV, Makarova MA, Villevalde SV. High systolic pressure: emphasis on arterial elasticity. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5 (6): 10-6. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Макарова М. А., Виллевалде С. В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(6): 10-6).
48. Magamedkerimova FA, Malkova MI, Khalilov IG, Hasanov NR. CAVI index in patients with chronic arterial insufficiency. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine 2014; 7 (2): 104-10. Russian (Магамедкеримова Ф. А., Малкова М. И., Халилов И. Г., Хасанов Н. Р. Индекс CAVI у больных хронической артериальной недостаточностью. Вестник современной клинической медицины 2014; 7 (2): 104-10).
49. Inchak RM, Komkov DS, Prischepa OG, Shvabskaya OB. Evaluation of arterial stiffness using cardio-ankle vascular index (CAVI) in a private office (departments) of medical prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (1): 40-3. Russian (Линчак Р. М., Комков Д. С., Прищеп О. Г., Швабская О. Б. Оценка жесткости артерий с помощью сердечно-лодыжечного индекса (CAVI) в условиях кабинетов (отделений) медицинской профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (1): 40-3).
50. Oleynikov VE, Matrosova IB, Tomashevskaya YA, Gerasimova AS. Effect of ACE inhibitor spirapril on structural and functional characteristics of the vascular wall in the metabolic syndrome, and essential hypertension. Russian Cardiology Journal 2006; 2 (58): 36-41. Russian (Олейников В. Э., Матросова И. Б., Томашевская Ю. А., Герасимова А. С. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии. Российский кардиологический журнал 2006; 2 (58): 36-41).
51. Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NY, et al. Non-invasive methods for investigating the main vessels. Smolensk. 2012. 224 p. Russian (Милягин В. А., Милягина И. В., Абраменкова Н. Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск. 2012. 224 с).
52. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34 (28): 2159-219.
53. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. J Hypertens 2005; 45 (5): 980-5.
54. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. J Hypertens 2002; 39 (3): 735-8.
55. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. Circ J 2003; 107: 2864-9.
56. Abassade P, Baudouy Y. Relationship between arterial distensibility and left ventricular function in the timing of Korotkoff sounds (QKD internal). An ambulatory pressure monitoring and echocardiography study. Am J Hypertens 2002; 15: A67-8.
57. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. Am J Hypertens 2003; 16: 229-32.
58. McEnery CM, Yasmin Wallace S, Maki-Petaja K, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. Hypertension 2005; 46: 221-6.
59. Shupenina EY, Vasyuk JA, Nesterova EA, Ivanova SV. Effect of combined antihypertensive therapy on aortic stiffness parameters of diurnal and central blood pressure in patients with hypertension and obesity. Russ J Cardiol 2015; 12 (128): 50-5. Russian (Шупенина Е. Ю., Васюк Ю. А., Нестерова Е. А., Иванова С. В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточные параметры жесткости аорты и центральное артериальное давление у больных артериальной гипертензией и ожирением. Российский кардиологический журнал 2015; 12 (128): 50-5).
60. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review). J Hypertens 2008; 26: 1049-57.
61. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. JACC 2007; 50: 1113.
62. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. Hypertension 2007; 49: 1202-6.
63. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. JACC 2014; 63: 636-46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
64. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
65. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian Medical Society Recommendations for hypertension and the Russian Scientific Society of Cardiology (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 6. Appendix 2: 1-32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6. Приложение 2: 1-32).
66. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review. Hypertension 2009; 54: 1328-36.
67. Megnien J, Simon A, Denarie N, et al. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Am J Hypertens 1998; 11: 293-301.
68. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension 2004; 43: 1239-45. doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.a.
69. Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 122: 1379-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914507.
70. Hummel BW, Hummel BA, Mowbray A, et al. Reactive hyperemia vs treadmill exercise testing in arterial disease. Arch Surg 1978; 113(1): 95-8.
71. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 112: 3722-8.
72. Lovett JK, Howard SC, Rothwell PM. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. J Hypertens 2003; 21: 1669-76.
73. Baumbach GL, Siems JE, Heistad DD. Effects of local reduction in pressure on distensibility and composition of cerebral arterioles. Circ Res 1991; 68: 338-51.
74. Baumbach GL. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. Hypertension 1996; 27: 159-67.
75. Christensen KL. Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure. Hypertension 1991; 18: 722-7.
76. James MA, Watt PA, Potter JF, et al. Pulse pressure and resistance artery structure in the elderly. Hypertension 1995; 26: 301-6.
77. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. J Appl Physiol 2008; 105: 1652-60.
78. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. Brain 2011; 134(pt 11): 3398-407.
79. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003; 34: 1203-6.

80. Kass D, Saeki A, Tunun R, Recchia F. Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 1996; 93: 1533-41.
81. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *JACC* 1993; 21: 1497-506.
82. Tomiyama H, Kojij Y, Yambe M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2005; 69: 815-22.
83. Orlova YA, Kuzmina AE, Masenko VP, et al. Effect of arterial stiffness in the development of cardiovascular complications in coronary artery disease. *Kardiologiya* 2009; 12: 11-7. Russian (Орлова Я. А., Кузьмина А. Е., Масенко В. П. и др. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС. *Кардиология* 2009; 12: 11-7).
84. Orlova YA, Nurayev EY, YarovaYA EB, Ageev FT. Reduced arterial stiffness is associated with a favorable prognosis in men with coronary artery disease. *Heart* 2009; 8 (5): 261-5. Russian (Орлова Я. А., Нуралиев Э. Ю., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т. Снижение артериальной ригидности ассоциировано с благоприятным прогнозом у мужчин с ИБС. *Сердце* 2009; 8(5): 261-5).
85. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (3): 249-58.
86. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. *Circ J* 2008; 72: 304-8.
87. Izuwara M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2008; 72 (11): 1762-7.
88. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2008; 72: 598-604.
89. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. on behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
90. Park HE, Choi SY, Kim MK, Oh B. N. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol* 2012; 60(5): 372-6.
91. Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Bashtanova TB. Assessment of heart-ankle vascular index in cardio-vascular diseases. Methodical recommendations. Kemerovo 2014. Russian (Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В., Баштанова Т. Б. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса при кардиоваскулярных заболеваниях. Методические рекомендации. Кемерово 2014).
92. Hu H, Cui H, Han W, et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res* 2013; 36 (4): 334-41.
93. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (СЛСИ) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels* 2012; 27(2): 160-5.
94. Briet M, Pierre B, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012; 82: 388-400.
95. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *Am J Hypertens* 2015; 28(8): 958-65.
96. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC* 2010; 55: 1318-27.
97. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
98. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 2570-5.
99. Briet M, Collin C, Karras A, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 967-74.
100. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, et al. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension* 2010; 55: 1110-5.
101. Madero M, Peralta C, Katz R, et al. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 424-33.
102. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200-20.
103. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens* 2010; 23: 282-9.
104. Weinberg I. Toe brachial index. *Vascular medicine*. 2012; <http://www.angiologist.com/vascular-laboratory/toe-brachial-index>.
105. Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, et al. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1246-51.
106. Fesler P, Safar ME, du Cailar G, et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1915-20.
107. Cohn JN, Finkelstein SM. Abnormalities of vascular compliance in hypertension, aging and heart failure. *J Hypertens Suppl*. 1992; 10(6): S61-4.
108. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74(7): 691-5.
109. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, et al. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92(11): 3212-9.
110. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, et al. Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002189.
111. Lopatin YM, Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, et al. The elasticity of the arteries and pulse wave velocity in patients with chronic heart failure of various etiologies. *Heart failure* 2003; 5(4): 130-1. Russian (Лопатин Ю. М., Илюхин О. В., Илюхина М. В. и др. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. *Сердечная недостаточность* 2003; 5(4): 130-1).
112. Osmolovskaya YF, Mareev VY, Glechan AM, Balahonova TV. The value of arterial stiffness, central characteristics of the reflected wave and indicators vasomotor function of endothelial microvasculature in CHF of different etiology and severity of decompensation. *Journal of Heart failure* 2011; 12 (5): 270-6. Russian (Осмоловская Ю. Ф., Мареев В. Ю., Глечан А. М., Балахонова Т. В. Значение жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и показателей вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН различной этиологии и тяжести декомпенсации. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2011; 12(5): 270-6).
113. Chatzikyriakou SV, Tziakas D, Chalkias G, et al. Serum levels of collagen type-I degradation markers are associated with vascular stiffness in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008; 10(12): 1181-5.
114. Weber T, Ammer M, Rammer M, et al. Pulse waveform characteristics or central pressure indices to predict adverse cardiovascular outcomes in coronary patients. *Artery Research* 2008; 2(3): 90.
115. Ooi H, Chung W, Biolo A. Arterial stiffness and vascular load in heart failure. *Congest Heart Fail* 2008; 14: 31-6.
116. Hametner B, Weber T, Parragh S, et al. Impaired systolic function is associated with altered forward wave intensity. *Artery Research* 2014; 8(4): 136.
117. Her AY, Kim JY, Choi E-Y, et al. Value of Ventricular Stiffness Index and Ventriculoarterial Interaction in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circ J* 2009; 73: 1683-90.
118. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007; 115: 1982-90.
119. Wong RC, Dumont CA, Austin BA, et al. Relation of ventricular-vascular coupling to exercise capacity in ischemic cardiomyopathy: a cardiac multi-modality imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010; 26(2): 151-9.
120. Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial Stiffness in Hypertension*. Amsterdam: Elsevier 2006; 23.
121. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 194-201.
122. Meguro T1, Nagatomo Y, Nagae A, et al. Elevated arterial stiffness evaluated by brachial-ankle pulse wave velocity is deleterious for the prognosis of patients with heart failure. *Circ J* 2009; 73(4): 673-80. Epub 2009 Feb 27.
123. Demir S1, Akpinar O, Akkus O, et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. *Cardiology Journal* 2013; 20(6): 665-71.
124. Zhang C, Ohira M, Iizuka T, et al. Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. A retrospective study. *Int Heart J* 2013; 54: 216-21.
125. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, A Cohen-Solal. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 213-9.
126. Et-Taouil K, Safar M, Plante GE. Mechanisms and consequences of large artery rigidity. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 205-11.
127. Peng X, Haldar S, Deshpande S, et al. Wall Stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. *Hypertension* 2003; 41: 378-81.
128. Osmolovskaya YF, Mareev VY, Balahonova TV, et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction indicators microcirculation bed in CHF patients with preserved and reduced left ventricular contractile function. *Journal of Heart failure* 2011; 12(3): 142-8. Russian (Осмоловская Ю. Ф., Мареев В. Ю., Балахонова Т. В. и др. Артериальная жесткость и показатели эндотелиальной дисфункции микроциркулярного русла у больных ХСН с сохраненной и сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2011; 12(3): 142-8).
129. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, A Cohen-Solal. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 213-9.
130. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74(7): 691-5.

131. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, et al. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *JACC* 2002; 39: 1275-82.
132. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 691-5.
133. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, et al. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 36-42.
134. Rerkpattanapipat P, Hundley WG, Link KM, et al. Relation of aortic distensibility determined by magnetic resonance imaging in patients > or =60 years of age to systolic heart failure and exercise capacity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1221-5.
135. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE "Cardiovascular risk management in RA". *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-31.
136. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009; 48: 1309-13.
137. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl 3): 30-4.
138. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 253-61.
139. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1395-400.
140. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med* 2010; 268: 578-85.
141. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 719-21.
142. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. The rationale for comparative studies of accelerated atherosclerosis in rheumatic diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8: 437-49.
143. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006; 114: 1185-92.
144. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2015; 47: 457-67.
145. Provan SA, Angel K, Odegård S, et al. Early inflammation can predict arterial stiffness: a 5-year longitudinal study of 238 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (suppl II): 310.
146. Wong M, Oakley SP, Young L, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1277-84.
147. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, et al. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens* 2012; 25(6): 644-50.
148. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, et al. The Impact of newer biological disease modifying anti-rheumatic drugs on cardiovascular risk factors: A 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0130709.
149. Hedwig E. Reference Range pulse wave velocity on the aorta in healthy children aged from 3 to 18 years in the book: E. Hidvegi, Iyesh M., B. Bentsur, RM barrels Radgeber L, J. Lecca, FT Molnar, A. Tsiraki. *Pediatric pharmacology* 2013; 10(2): 64-71. Russian (Хидвеги Е. Референтные значения скорости распространения пульсовой волны по аорте у здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет. В кн: Е. Хидвеги, М. Ийеш, Б. Бенцур, Р.М. Бочке, Л. Радгебер, Ж. Леккеи, Ф.Т. Молнар, А. Цираки. Педиатрическая фармакология 2013; 10(2): 64-71).
150. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 541-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000115922.98155.23.
151. Koivisto T, Hutri-Kahonen N, Juonala M, et al. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2011; 43: 312-9. doi: 10.3109/07853890.2010.549145.
152. Aatola H, Koivisto T, Hutri-Kahonen N, et al. Lifetime fruit and vegetable consumption and arterial pulse wave velocity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; 122: 2521-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969279.
153. Kyvelou SM, Vyssoulis GP, Karpanou EA, et al. Arterial hypertension parental burden affects arterial stiffness and wave reflection to the aorta in young offsprings. *Int J Cardiol* 2010; 144: 156-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.154.
154. Kucerova J, Filipovsky J, Staessen JA, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 264-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.09.015.
155. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 250-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02260.x.
156. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, et al.; SEARCH Study Group. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 881-6. doi: 10.2337/dc09-0747.
157. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
158. Dietz LJ, Matthews KA. Depressive symptoms and subclinical markers of cardiovascular disease in adolescents. *J Adolesc Health* 2011; 48: 579-84. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.09.001.
159. Midei AJ, Matthews KA. Social relationships and negative emotional traits are associated with central adiposity and arterial stiffness in healthy adolescents. *Health Psychol* 2009; 28: 347-53. doi: 10.1037/a0014214.
160. Thurston RC, Matthews KA. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. *Soc Sci Med* 2009; 68: 807-13. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.12.029.
161. van de Laar RJ, Stehouwer CD, Boreham CA, et al. Continuing smoking between adolescence and young adulthood is associated with higher arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 2011; 29: 2201-9.
162. Chen Y, Dangardt F, Osika W, et al. Ageand sex-related differences in vascular function and vascular response to mental stress: longitudinal and cross-sectional studies in a cohort of healthy children and adolescents. *Atherosclerosis* 2012; 220: 269-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.030.
163. Edwards NM, Daniels SR, Claytor RP, et al. Physical activity is independently associated with multiple measures of arterial stiffness in adolescents and young adults. *Metabolism* 2012; 61: 869-72. doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.016.