

А.А. Дзизинский, К.В. Протасов

**ИЗОЛИРОВАННАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ**

Патогенез

Диагностика

Лечение

Иркутск-2008

УДК 616.12-008.331.1

ББК 54.100.30

Д 43

Дзизинский А.А., Протасов К.В. Изолированная систолическая артериальная гипертензия: патогенез, диагностика, лечение – Иркутск: РИО ГИУВа, 2008. – 149 с.

ISBN 978-5-89786-057-9

В монографии систематизированы и обобщены современные литературные данные и материалы собственных исследований об этиопатогенезе, клинических проявлениях, диагностике и принципах лечения изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ). Детально представлен обширный фактологический материал о механизмах и основных этапах поражения органов-мишеней при ИСАГ. Описаны методы исследования сосудистой жесткости у больных артериальной гипертензией. Впервые проанализированы взаимоотношения процессов прогрессирования АГ и краткосрочной вариабельности пульсового АД.

Освещены результаты крупных контролируемых исследований в области гипертензиологии, которые изменили представления о стратегии и тактике лечения артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте, определили новые, патогенетически обоснованные цели медикаментозной терапии ИСАГ – снижение сосудистой жесткости и уровня пульсового АД. Особое внимание уделено проблеме оптимального выбора гипотензивных средств с учетом клинических особенностей ИСАГ у лиц старшего возраста.

Монография предназначена для врачей-терапевтов, кардиологов, семейных врачей, клинических фармакологов и других специалистов, интересующихся проблемой артериальной гипертензии.

ББК 54.100.30

Табл. 33.

Илл. 40.

Библиограф. 205 назв.

© Дзизинский А.А., Протасов К.В.

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Этиология и патогенез изолированной систолической артериальной гипертензии.....	10
Глава 2. Распространенность и диагностика изолированной систолической артериальной гипертензии	25
Распространенность ИСАГ.....	25
Особенности клинической картины и критерии диагностики ИСАГ.....	26
Способы определения пульсового АД.....	28
Новые подходы к диагностике ИСАГ по данным суточного мониторинга АД.....	33
Глава 3. Сердечно-сосудистый риск и состояние органов мишеней при ИСАГ.....	38
Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ИСАГ.....	38
Прогностическое значение маркеров сосудистой жесткости.....	40
Факторы риска неблагоприятного прогноза при ИСАГ.....	43
Поражение сердца при ИСАГ.....	50
Поражение сосудов при ИСАГ.....	62
Поражение почек при ИСАГ.....	69
Гипертоническая ангиоретинопатия при ИСАГ.....	76
Глава 4. Вариабельность ПД и поражение органов-мишеней при АГ.....	86
Кратковременные экстремальные подъемы АД во взаимосвязи с факторами риска и состоянием органов-мишеней.....	87
Кратковременные подъемы АД и эффект «белого халата» при ИСАГ и СДАГ.....	98
Пульсовое АД в активной ортостатической пробе: взаимосвязи с фак-	100

торами риска и состоянием органов-мишеней при АГ.....	
Глава 5. Лечение изолированной систолической артериальной гиперто- нии	106
Диуретики.....	109
Антагонисты кальция.....	111
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	117
Блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II (сартаны).....	122
Бета-адреноблокаторы.....	125
Тактика лечения.....	128
Приложение	134
Литература.....	136

Список сокращений

АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
АК	- антагонисты кальция
АО	- абдоминальное ожирение
АОП	- активная ортостатическая проба
АСНК	- атеросклероз сосудов нижних конечностей
БАБ	- бета-адреноблокатор
БАР	- блокатор АТ ₁ -рецепторов
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ДАД	- диастолическое АД
ИАПФ	- ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда ЛЖ
ИМТ	- индекс массы тела
ИСАГ	- изолированная систолическая артериальная гипертония
ЛЖ	- левый желудочек сердца
МАУ	- микроальбуминурия
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОХС	- общий холестерин сыворотки
ПД	- пульсовое давление
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	- систолическое АД
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СРПВ	- скорость распространения пульсовой волны
УО	- ударный объем
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭБХ	- эффект белого халата
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	- эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭНЗВД	- эндотелий-независимая вазодилатация
AASI	- Ambulatory Arterial Stiffness Index
ESC	- European Society of Cardiologists
ESH	- European Society of Hypertension

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из самых значимых проблем современной медицины, обуславливая высокий уровень осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ за 2005 г. 38,1% населения Российской Федерации имеют повышенное артериальное давление (АД). Распространенность АГ неуклонно увеличивается с возрастом, достигая уровня 75,4% у лиц старше 65 лет. За последние двадцать лет в России неуклонно увеличивается смертность от ИБС и инсультов мозга, являющихся основными осложнениями АГ. В 2003 г. из 1 330 538 умерших от сердечно-сосудистых заболеваний 634 362 погибли от ИБС и 487 587 – от мозгового инсульта (Чазов Е.И., 2005). Таким образом, 84,3% всех фатальных сердечно-сосудистых событий связано с поражением сердца и сосудов головного мозга – основных органов-мишеней АГ. Следовательно, ключевая стратегия снижения сердечно-сосудистого риска при АГ заключается в лучшем понимании факторов риска и механизмов развития, профилактике и ранней диагностике поражения органов-мишеней.

Исследования последнего десятилетия убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение высокого систолического АД (САД) в развитии осложнений АГ, увеличении риска сердечно-сосудистой и общей смертности (Kannel W.B., 1996; Franklin S.S., 1999). Клиническим вариантом АГ с преимущественным повышением САД (а значит, с высоким пульсовым АД) является изолированная систолическая артериальная гипертония (ИСАГ). Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (2008) ИСАГ представляет собой повышение систолического АД (САД) до 140 мм рт. ст. и выше при диастолическом АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст. и рассматривается как один из вариантов эссенциальной АГ. Аналогичное определение приводится в Руководстве по АГ Европейского общества гипертонии - Европейского общества кардиологов (ESH-ESC, 2007). В отличие от ИСАГ, при систоло-диастолической АГ (СДАГ) уровень ДАД равен или выше 90 мм рт. ст. ИСАГ часто встречается у людей старшего возраста. Ее доля среди пожилых пациентов с АГ, по разным данным, достигает 52 - 87%. При этом риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ИСАГ в несколько раз выше,

чем у лиц с нормальным АД. Все это определяет высокую медико-социальную значимость заболевания.

Несмотря на широкое распространение ИСАГ и сопряженный с нею высокий сердечно-сосудистый риск, основные механизмы, этапы и клинические особенности поражения органов-мишеней при данной патологии остаются малоизученными. На сегодняшний день установлено, что главным фактором патогенеза ИСАГ является повышенная ригидность аорты. В то же время отсутствует единая обоснованная теория формирования морфофункциональных изменений в органах-мишенях АГ во взаимосвязи с высокой сосудистой жесткостью. В большинстве проспективных исследований изучались ассоциации ПД - критерия жесткости аорты и главной детерминанты ИСАГ - с «жесткими» конечными точками. Воздействие периферического ПД, как офисного, так и по данным суточного мониторинга АД, на развитие ранних бессимптомных форм поражения органов-мишеней исследовано недостаточно. Не установлены уровни ПД, ассоциированные с высоким риском прогрессирования АГ. К тому же прямое сравнение влияния ПД и САД на общую и сердечно-сосудистую смертность приводило к противоречивым результатам. Так, независимая от САД предсказательная ценность ПД в развитии неблагоприятных исходов АГ была доказана в ряде проспективных и интервенционных испытаний (Benetos A., 1997; Blacher J., 2000). По другим данным сердечно-сосудистая смертность, а также частота возникновения инсультов в большей степени были ассоциированы с высоким САД (Domanski M., 2002; Inoue R., 2006).

Повышенный интерес исследователей вызывает проблема целесообразности лечения ИСАГ у лиц пожилого и старческого возраста. Результаты крупных контролируемых исследований последнего десятилетия продемонстрировали несомненную пользу и безопасность медикаментозной терапии ИСАГ у пожилых. Исходя из доминирующей на сегодня концепции высокой жесткости аорты как основной причины ИСАГ, существует принципиальная возможность воздействия на этот важнейший фактор этиопатогенеза. Однако патогенетический подход к лечению ИСАГ в настоящее время не разработан. К сожалению, мы не имеем теоретически обоснованных и хорошо апробированных в клинической практике рекомендаций по медикаментозной коррекции повышенной сосудистой жесткости.

В представленной монографии, основываясь на собственных исследованиях и литературных данных, мы попытались обобщить все новые факты и концепции последнего десятилетия по проблеме ИСАГ.

Глава 1 посвящена этиологии и патогенезу ИСАГ. Обосновывается положение о том, что первичная ИСАГ представляет собой мультифакториальное заболевание. В основе его развития лежит взаимодействие генетических и внешних факторов. Раскрываются механизмы изолированного повышения САД, ключевым из которых является повышение жесткости аорты и магистральных сосудов эластического типа. Изложены современные модели сосудистого русла, позволяющие изучать эластические свойства артерий и гемодинамические сдвиги, связанные с распространением пульсовой волны. Рассматриваются взаимосвязи и взаимообусловленность двух фундаментальных патологических процессов, развивающихся в стенке артерий - атеросклероза и повышения сосудистой жесткости.

Во 2 главе приводятся данные о распространенности ИСАГ по результатам эпидемиологических изысканий и основные принципы ее диагностики. ИСАГ является преобладающим вариантом АГ в пожилом и старческом возрасте. Вместе с тем существуют объективные сложности в точной диагностике заболевания, связанные с распространенностью феномена «белого халата» и высокой вариабельностью АД в старшем возрасте. В главе представлен разработанный авторами способ диагностики ИСАГ по данным суточного мониторирования АД, позволяющий избегать влияния указанных факторов, корректно проводить сравнительный анализ данных при ИСАГ и СДАГ и определять гемодинамический вариант медикаментозно контролируемой АГ. Особое внимание уделено современным инструментальным методам оценки сосудистой жесткости.

В главе 3 обобщены результаты исследований последнего десятилетия, доказывающих неблагоприятное прогностическое значение изолированного повышения САД, а также других индикаторов повышенной жесткости аорты. Детально рассмотрены основные механизмы, этапы и клинические особенности поражения органов-мишеней при ИСАГ (сердца, сосудов, почек и глазного дна), по сравнению с систоло-диастолической АГ. На основании анализа собственных данных определено значение периферического ПД как маркера ремоделирования органов-мишеней при АГ. Приведены пороговые уровни ПД, указывающие на высокую вероятность гипертрофии и дилатации левого желудочка, атеросклероза сонной и периферических артерий, низкого клиренса креатинина.

Глава 4 посвящена практически неизученной на сегодня проблеме краткосрочной вариабельности ПД во взаимосвязи с риском осложнений АГ. Описана оригинальная методика, использованная авторами для выделения кратковременных экстремальных повышений АД по данным его суточного мониторинга. Проанализированы взаимосвязи факторов риска и поражения органов-мишеней при АГ с амплитудной, фазовой и циркадианной структурой кратковременных подъемов АД. Выделены их варианты, наиболее тесно ассоциированные с осложнениями АГ. В этой главе также впервые представлено клинико-патогенетическое значение постуральной реакции в виде повышения ПД на фоне активной ортостатической пробы.

В главе 5 изложены принципы и методы лечения ИСАГ. Вначале даются сведения об основных классах гипотензивных средств. С позиции доказательной медицины рассматриваются возможности и перспективы их использования у больных ИСАГ. Большое внимание уделено медикаментозным методам снижения ПД и воздействия на сосудистую жесткость. В заключении изложена тактика лечения ИСАГ, что включает такие практические вопросы как целевые уровни АД при ИСАГ, выбор препарата первой линии, возможные осложнения гипотензивной терапии в старческом возрасте и способы их профилактики.

Надеемся, что приведенные в книге данные будут полезны в повседневной клинической практике. С благодарностью примем критические замечания и предложения, касающиеся содержания монографии.

ГЛАВА 1

Этиология и патогенез

изолированной систолической артериальной гипертензии

Различают первичную и вторичную (симптоматическую) ИСАГ. Вторичные ИСАГ являются проявлением, симптомом какого-то конкретного заболевания и рассматриваются в рамках симптоматических гипертензий (табл. 1).

Таблица 1

Вторичные изолированные систолические гипертензии

Неспецифический аорто-артериит
Атеросклероз почечных артерий
Коарктация аорты
Полицитемия
Недостаточность клапанов аорты
Полная атрио-вентрикулярная блокада
Открытый артериальный проток
Тиреотоксикоз
Анемия
Лихорадка

В случае отсутствия указанных причин для повышения САД ИСАГ расценивают как первичную, которая в последних руководствах по АГ рассматривается в рамках эссенциальной гипертензии. Именно первичная ИСАГ в пожилом и старческом явилась предметом нашего рассмотрения в книге.

Не вызывает сомнения, что ИСАГ относится к группе широко распространенных мультифакториальных заболеваний. Термин «мультифакториальный» подразумевает этиологию, обусловленную взаимодействием генетических и средовых (внешних) факторов, ни один из которых не является причиной заболевания. Причем, как правило, генетические и средовые факторы многочисленны и только их взаимодействие способно привести к развитию того или иного патологического процесса.

Наиболее значимые факторы этиопатогенеза ИСАГ приведены в табл. 2.

Возможные факторы этиопатогенеза первичной ИСАГ

Генетическая предрасположенность и полиморфизм генов Возрастные изменения в стенке аорты и крупных артерий Дисфункция эндотелия и атеросклероз Нейрогормональная дисфункция Солечувствительность Курение, ожирение, гипергликемия, пол

Роль генетических факторов в развитии ИСАГ активно изучалась в последнее десятилетие. Предпосылкой этому послужил очевидный факт: ИСАГ развивается далеко не у всех пожилых людей. Кроме того, данные Фремингемского исследования показали, что у лиц 30-40 лет с умеренно повышенным ПД в последующем его рост более выражен. В работе J.R. Delanghe (1998) было установлено, что у пожилых пациентов с АГ наличие фенотипа 1-1 антиоксидантного белка гаптоглобина коррелирует с повышением САД. В литературе продолжается широкая дискуссия о возможном участии полиморфизма гена ангиотензин-1-превращающего фермента в патогенезе ИСАГ. В то время как ряд исследователей выявили тесную ассоциацию его DD-генотипа с возрастным увеличением ПД, другие авторы такой взаимосвязи не обнаружили. S. Durier и соавт. (2003) предположили, что пациенты с измененной сосудистой жесткостью имеют особый профиль экспрессии генов в ткани аортальной стенки. Сравнивая образцы стенки аорты у пациентов с высокой и нормальной ее жесткостью, исследователи обнаружили наибольшие различия в экспрессии генов, кодирующих белки цитоскелета гладкомышечных клеток, белки межклеточных контактов (интегрины α_{2b} , α_6 , β_3 и β_5), матричные протеоглики (декорин, остео модулин, агрекан-1, хондроитин-сульфат протеогликан-5). Таким образом, генетически обусловленные изменения цитоскелета и внеклеточного матрикса меди также могут играть существенную роль в развитии изолированного повышения САД.

Перспективные наблюдения и одномоментные исследования убедительно продемонстрировали несоответствие между возрастными изменениями САД и ДАД. Так, по данным Фремингемского исследования, в возрасте 30-50 лет САД и ДАД изменяются параллельно. После 60 лет уровень

ДАД выходит на плато, а затем начинает снижаться, тогда как САД продолжает увеличиваться (Franklin S.S., 1997). Подобные изменения САД и ДАД приводят к закономерному росту ПД с возрастом (рис. 1).

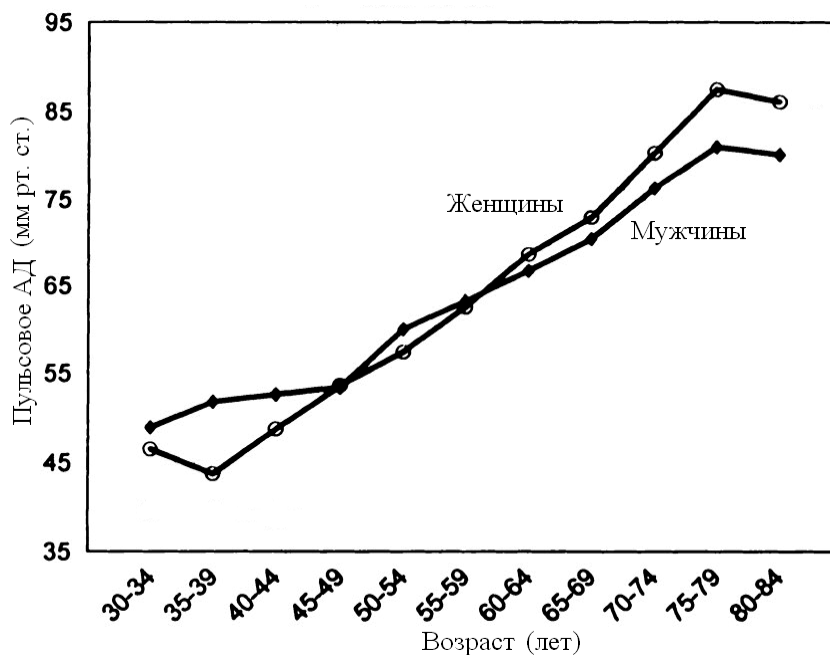


Рисунок 1. Возрастная динамика ПД (по данным Фремингемского исследования)

Наши данные, полученные при обследовании 260 больных АГ пожилого и старческого возраста, подтвердили вышеприведенные сведения: уровень ПД, как офисного, так и при суточном мониторинге АД (СМАД), прямо коррелировал с возрастом (коэффициенты корреляции r составили $+0,23$ и $+0,22$, соответственно; $p=0,0001$).

Следовательно, ведущим, но к сожалению не модифицируемым фактором изолированного повышения систолического АД можно назвать возраст. В этой связи интерес представляют результаты недавней экспериментальной работы (Venetos A., 2001), где была найдена связь величины ПД и длины теломер - специальных нуклеопротеидных структур на концах хромосомной ДНК, защищающих ее от разрушения. По мере старения теломеры прогрессивно укорачиваются. Это значит, что их длина может служить своеобразными и весьма точными биологическими часами. Оказалось, что уровень ПД находится в обратной зависимости от длины теломер. Таким образом, доказана генетически детерминированная взаимосвязь повышения ПД (а значит, формирования ИСАГ) с процессом старения.

Каковы же механизмы изолированного повышения САД? К настоящему времени достоверно установлено, что центральным звеном патогенеза первичной ИСАГ, является снижение растяжимости

(повышенная жесткость) крупных артерий эластического типа, прежде всего аорты.

Здесь уместно остановиться на структурной организации стенки кровеносных сосудов человека. Последняя состоит из трех слоев (рис. 2). Внутренний слой составляют клетки эндотелия, вытянутые вдоль оси сосуда. Субэндотелиальный слой образован переплетениями эластиновых и коллагеновых волокон, лимфоидными и фибробластическими клетками, а также основным веществом. Внутренняя эластическая мембрана интимы состоит из эластиновых волокон.



Рисунок 2. Схема строения сосудистой стенки

Основу средней оболочки – медию – образуют гладкомышечные клетки, которые в мелких артериях и артериолах ориентированы, в основной массе, циркулярно. В крупных артериях они лежат косо. Все пространство между клетками гладкой мускулатуры занимает внеклеточный матрикс, состоящий из концентрических слоев эластических мембран, коллагеновых волокон, а также других различных протеинов (фибриллин, фибронектин, протеогликаны, ламинин, витронектин и др.).

На границе средней и наружной оболочек почти всех артерий расположена наружная эластическая мембрана, состоящая из продольно ориентированных толстых эластиновых и коллагеновых волокон. Адвентиция артерий состоит из коллагеновых волокон и рыхлой волокнистой соединительной ткани.

В зависимости от преобладания в стенке мышечных или эластических компонентов все артерии организма делятся на три типа: эластического, мышечно-эластического (смешанного) и мышечного. К первым относятся

наиболее крупные сосуды организма – аорта и легочная артерия. Ко вторым – крупные магистральные артерии, например, сонные, подключичные, подвздошные. К артериям мышечного типа – артерии среднего и мелкого калибра, кровоснабжающие тело, конечности, внутренние органы.

Сосудистая жесткость зависит от соотношения трех главных компонентов средней оболочки: структурных белков внеклеточного матрикса - эластина и коллагена, а также тонуса гладкомышечных клеток. Стенка аорты и ее крупных ветвей содержит, преимущественно, эластин. Именно поэтому крупные сосуды эластического типа выполняют роль компрессионной камеры, сглаживая систолические колебания кровотока. В периферических артериях (мышечного типа) преобладающими компонентами являются гладкомышечные клетки и коллаген, который при растяжении оказывает большее сопротивление, чем эластин. Их основная функция состоит в перераспределении кровотока по всем органам и тканям с частичной регуляцией его объема. Вклад этих сосудов в общее периферическое сопротивление (ОПСС) составляет 10-20% от суммарной величины. Основная доля ОПСС (50-60%) приходится на сосуды сопротивления – мелкие артерии, артериолы, прекапиллярные сфинктеры и сфинктеры магистральных капилляров.

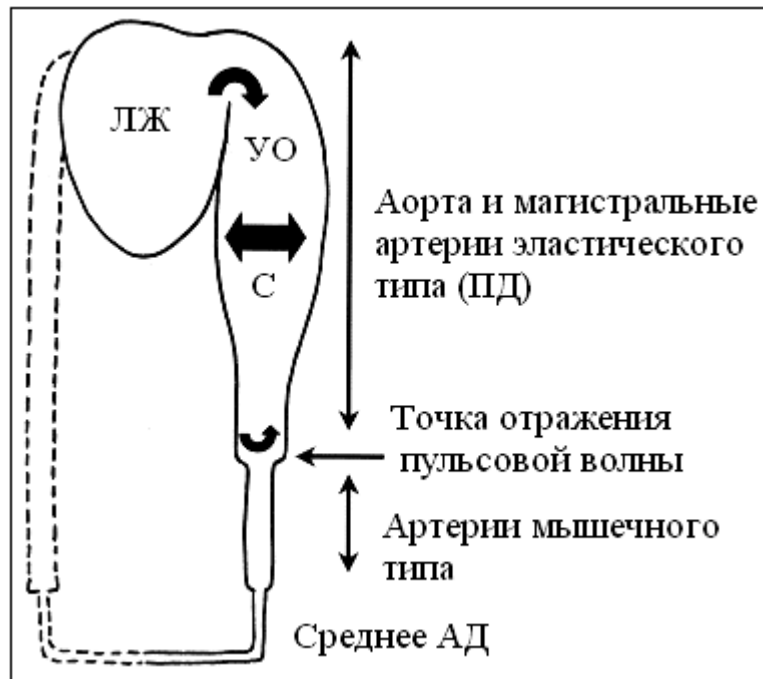
Как уже было сказано, в аорте происходит преобразование пульсирующего кровотока в непрерывный. В норме большая часть кинетической энергии крови, выброшенной из сердца в систолу, переходит в потенциальную энергию растянутых эластических стенок аорты. Именно поэтому лишь 40% крови продвигается вперед во время систолы, в то время как 60% - в диастолу при возвращении аорты к исходному диаметру.

В упрощенном виде функциональные взаимосвязи сердца, аорты и артерий меньшего калибра описаны в модели Windkessel (рис. 3).

Такая модель разделяет амортизирующие (аорта) и проводящие (артерии мышечного типа) свойства сосудистого дерева, а также наглядно объясняет формирование ПД. Согласно модели Windkessel ПД зависит от податливости аорты (compliance) и ударного объема левого желудочка:

$$ПД (мм рт. ст.) = УО/С,$$

где УО – ударный объем ЛЖ (см³), С – податливость аорты (см³/мм рт. ст.).



ЛЖ – левый желудочек; УО – ударный объем ЛЖ;
 С – податливость аорты (compliance)

Рисунок 3. Модель Windkessel (по А.М. Dart, 2001)

Из приведенного уравнения следует, что чем ригиднее стенки аорты и больше УО, тем выше уровень ПД. Справедливо и обратное: ПД отражает жесткость аорты и магистральных сосудов эластического типа.

В процессе старения аорта и крупные сосуды становятся ригидными за счет механического повреждения эластического каркаса меди и с заменой эластина значительно более жестким коллагеном. Кроме того, волокна коллагена и эластина перекрестно связываются межмолекулярными мостиками, что уменьшает растяжимость сосудистой стенки. Разрушение эластина также происходит под воздействием особых сывороточных ферментов – матричных металлопротеиназ и эластаз, концентрация которых увеличена у больных ИСАГ. Как показали недавние исследования, влияние на сосудистую жесткость оказывает не просто количественное соотношение главных компонентов меди (гладкомышечных клеток, эластина и коллагена), но их пространственная организация и взаимодействие посредством белков внеклеточного матрикса и внутриклеточного цитоскелета. Так, снижение концентрации десмина, основного белка цитоскелета, приводит к утолщению и уплотнению пространств между слоями эластина, клетками и базальной мембраной. Протеогликаны внеклеточного матрикса могут связывать ионы натрия и кальция. Некоторые типы интегринов, особых рецепторов гладко-

мышечных клеток, участвуют в передаче сигнала от ангиотензина II, вызывая их пролиферацию и утолщение меди. Все это может увеличивать жесткость сосудистой стенки (Laurent S., 2008).

Повышение ригидности аорты, как было показано выше, неизбежно сопровождается ростом ПД, что и является непосредственной причиной развития ИСАГ в пожилом и старческом возрасте. Изначально высокое АД само по себе может увеличивать жесткость сосудистой стенки, поскольку ее растяжение (сосудистый стресс) инициирует и ускоряет возрастные дегенеративные процессы в аорте. Это отчетливо проявляется в клинических наблюдениях: в ряде случаев возникшая в молодом возрасте систоло-диастолическая АГ трансформируется впоследствии в изолированную систолическую.

Вышеприведенное уравнение раскрывает также принципиальные различия в патогенезе первичной и вторичной ИСАГ: в большинстве случаев симптоматической ИСАГ, а также у молодых лиц рост ПД обусловлен увеличением ударного объема, а не снижением податливости аорты.

Второй фундаментальной моделью сосудистого русла, объясняющей изолированное повышение САД, является концепция распространения пульсовой волны по сосудам. Систола и диастола желудочков сердца сопровождаются пульсовыми колебаниями кровотока, давления и объема, распространяющимися по сосудистой стенке – пульсовой волной. Скорость ее распространения (СРПВ) описывается уравнением Моенса-Кортевега:

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

где E – модуль упругости Юнга (мм рт. ст./см), r - внутренний радиус сосуда (мм), h - толщина стенки (мм), ρ – плотность крови (Stephanis C.G., 2003). Из формулы следует, что СРПВ интегрирует в себе геометрию и эластические свойства сосуда, то есть зависит как от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу, так и от растяжимости сосудов.

Существуют два основных метода определения данного параметра: по времени распространения волны на какой-либо дистанции и по контурному анализу пульсовой волны давления. Первый основан на регистрации пульсовой волны сфигмометрическим, осциллографическим или доплерогра-

фическим способом в проксимальном и дистальном участках артериального сегмента. Относительно комплекса QRS, полученного при одновременной записи ЭКГ, определяется разница во времени появления волны на проксимальном и дистальном участках Δt . СРПВ рассчитывается по соотношению длины артериального отрезка D к Δt :

$$СРПВ (м/с) = \Delta t / D \text{ (Asmar R.G., 1995; рис. 4).}$$

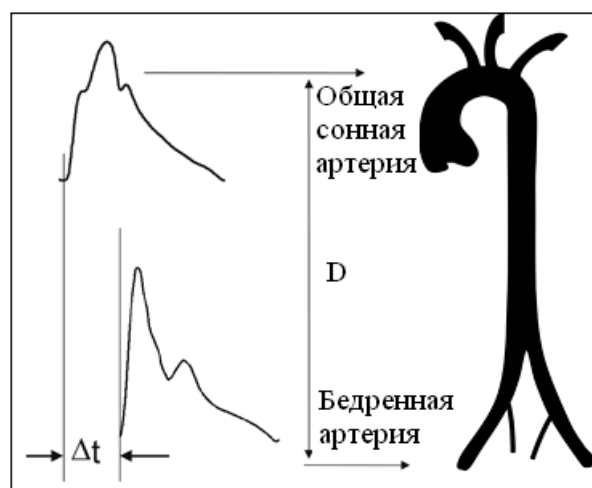


Рисунок 4. Принцип измерения каротидно-феморальной СРПВ
(по Laurent S., 2006)

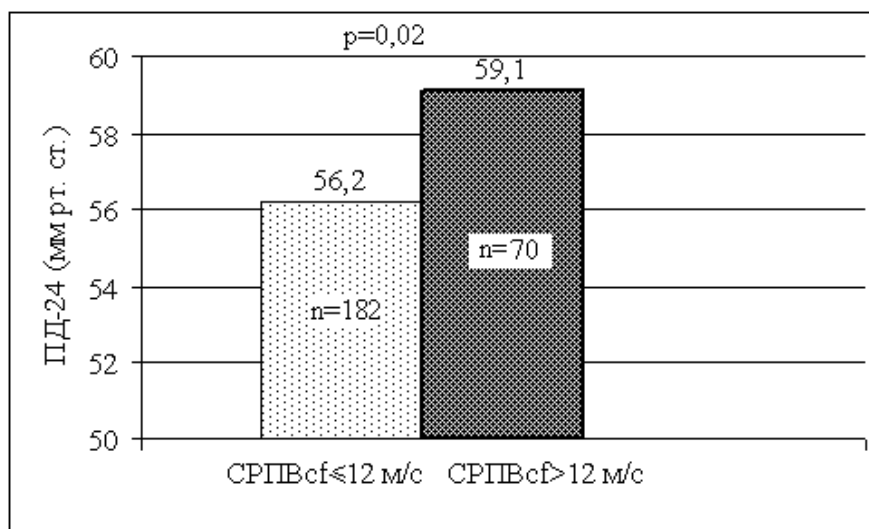
Описанный метод позволяет измерять СРПВ на сосудах эластического и мышечного типа - там, где возможна регистрация волны потока или давления, например, на каротидно-феморальном или каротидно-радиальном сегментах. Контурный анализ пульсовой волны осуществляется по описанной ниже методике аппланационной тонометрии (см. рис. 10). СРПВ рассчитывают по времени T_r от возникновения пульсовой волны до появления волны отражения. Как видно, этим способом оценивается системная артериальная жесткость, так как пульсовая волна отражается в различных участках артериальной системы.

В неизменной аорте СРПВ составляет 4-6 м/с, в артериях мышечного типа – 8-12 м/с (Шмидт Р., 2005). Чем эластичнее сосуд, тем медленнее распространяется и быстрее ослабевает пульсовая волна. Наоборот, чем ригиднее и толще сосуд или меньше его радиус, тем выше СРПВ. Иными словами, СРПВ является маркером жесткости артерий как эластического, так и мышечного типа.

Около 80% энергии волны давления отражается от бифуркации аорты и в области перехода артерий в высокорезистивные артериолы. У лиц с неизменными сосудами отраженная волна возвращается в аорту во время диастолы, поддерживая уровень ДАД и способствуя более эффективной коронарной перфузии.

В старшем возрасте ригидные стенки артерий приводят к повышению СРПВ и, соответственно, ее раннему отражению. В результате отраженная волна достигает аорты не во время диастолы, а в систолу, где суммируется с пульсовой. Это вызывает дальнейший прирост САД, достигающий 40 и более мм рт. ст., и снижение ДАД (Safar M.E., London G.M., Asmar R.G., 1998). Итак, можно утверждать, что феномен ранней отраженной волны, ассоциированный с возрастным увеличением жесткости аорты, является доминирующими гемодинамическими фактором развития ИСАГ.

По нашим сведениям повышенная жесткость аорты, оцениваемая по каротидно-фemorальной СРПВ, сопровождалась достоверным преобладанием среднесуточного ПД (рис. 5). Данный факт подтверждает сформулированное выше положение.



СРПВcf – каротидно-фemorальная СРПВ

Рисунок 5. Среднесуточное ПД при повышенной жесткости аорты

Интересно отметить, что СРПВ на каротидно-радиальном сегменте, отражающая жесткость периферических артерий, увеличивалась по мере прироста ДАД ($r=+0,21$; $p=0,0009$), но не была связана с САД, ПД и возрастом. Аналогичные данные получены на молодых здоровых добровольцах (Reid K.F., 2006). В работе J.H. Muntinga (2000) продемонстрирована неожиданно более высокая растяжимость мелких артерий при ИСАГ, по сравне-

нию с лицами без АГ, что, по мнению автора, объясняется «компенсаторной реакцией» на увеличенную жесткость крупных артерий. Все это указывает на возможные различия в патогенезе жесткости магистральных и периферических артерий. Если для первых основную роль играют возрастные изменения белкового каркаса меди, то для вторых – повышение гладкомышечного тонуса стенки, напрямую связанного с уровнем ДАД.

В табл. 3, суммируя вышеизложенное, мы отразили взаимосвязи эластических свойств сосудистой стенки и параметров гемодинамики в зависимости от возраста.

Таблица 3

Возрастная эволюция АД и эластических свойств сосудов

Возраст	Эластические свойства сосудов	Гемодинамика			
		САД	ДАД	Среднее АД	ПД
30-49	ПСС > жесткости аорты	↑	↑	↑	→ или ↑
50-59	ПСС = жесткости аорты	↑	→	→	↑ ↑
≥ 60	жесткость аорты > ПСС	↑	↓	→ или ↓	↑ ↑ ↑ ↑

Примечание: ПСС – периферическое сосудистое сопротивление.

Многие гистологические изменения, происходящие в стенке аорты и магистральных сосудов больных ИСАГ, схожи с атеросклеротическими. К настоящему времени взаимосвязь эссенциальной гипертензии и атеросклероза убедительно доказана многочисленными экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими данными (Мясников А.Л., 1965; Дзизинский А.А., 1997). Установлены основные механизмы, ответственные за развитие атеросклеротического процесса при АГ: эндотелиальная дисфункция (ЭД), увеличение адгезии тромбоцитов, моноцитов и лимфоцитов к сосудистой стенке и их миграция в интиму, активация и накопление макрофагов, пролиферация гладкомышечных клеток.

Однако вопрос о роли атеросклероза в повышении жесткости аорты, увеличении ПД и формировании ИСАГ остается во многом спорным. Взаимосвязи высокого ПД и атеросклероза активно изучались в последнее десятилетие. Так, выявлена прямая корреляция между толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии - УЗИ

признаком начальных стадий атеросклероза - и жесткостью сонной артерии – детерминантой высокого ПД. В нескольких исследованиях показано, что клинические формы атеросклероза (ИБС, церебро-вазкулярная болезнь, атеросклероз сосудов нижних конечностей и аневризма аорты), а также случаи семейной гиперхолестеринемии сопровождаются достоверно более высоким уровнем ПД и СРПВ. Наши данные позволили заключить, что высокий уровень офисного ПД, независимо от САД, был сопряжен с наличием фиброзной бляшки на общей сонной артерии, а среднесуточного ПД – с атеросклерозом артерий нижних конечностей (Дзизинский А.А., Протасов К.В., 2008).

Вместе с тем, в целом ряде публикаций указано на отсутствие взаимосвязи между холестеринемией и эластичностью аорты. При изучении больных АГ китайской популяции старше 80 лет авторы не выявили различий в уровне холестерина при ИСАГ и СДАГ, а степень триглицеридемии, наоборот, преобладала у больных СДАГ (Li Y.-F., 2006). Эти факты хорошо согласуются с результатами собственных исследований: нами не обнаружено корреляций среднесуточного ПД с показателями липидного обмена. В подгруппах ИСАГ и СДАГ они также не различались. Следовательно, жесткость аорты мало связана с наиболее общепризнанным фактором риска атеросклероза – дислипидемией. Известно немало случаев тяжелого распространенного атеросклероза в сочетании нормальной жесткостью аорты и отсутствием ИСАГ. Наоборот, в некоторых популяциях с низкой распространенностью атеросклероза частота ИСАГ в пожилом и старческом возрасте остается на высоком уровне (Thijs L., 2004).

Итак, с полным основанием можно говорить об ассоциации высокого ПД и атеросклеротического процесса. Однако причинно-следственные взаимосвязи сосудистой жесткости, ИСАГ и атеросклероза остаются предметом дискуссий. Преобладающей на сегодня является точка зрения о ПД как прессорном (то есть механическом) факторе, который ускоряет развитие атеросклероза. Влияние ПД (а значит, высокой жесткости аорты) на атеросклеротический процесс, вероятно, опосредовано повреждением и дисфункцией эндотелия за счет повышенной гемодинамической нагрузки и растяжения стенки сосуда.

С другой стороны, существует обоснованное мнение об обратной взаимозависимости атеросклероза и ПД. Так, по данным, полученным на лабораторных животных, атеросклеротические бляшки в точках бифуркации артерий отражают пульсовую волну и, тем самым, обуславливают амплификацию (прирост) ПД в аорте (Zuckerman B., 1989). Аналогичный эффект

может вызывать атеросклеротическая облитерация периферических артерий, так как в этом случае точки отражения пульсовой волны приближаются к аорте. Существенную роль в повышении сосудистой жесткости играет и дисфункция эндотелия, имеющая при атеросклерозе системный характер. При этом нарушается расслабление артерий вследствие снижения продукции NO и других эндогенных факторов сосудистой релаксации. Одновременно увеличивается синтез вазоконстрикторных субстанций, прежде всего эндотелина-1, что приводит к сосудистому спазму и пролиферации. Это служит одной из причин повышения ригидности артерий.

Учитывая и анализируя приведенные сведения можно высказать мнение, что возрастное увеличение сосудистой жесткости и атеросклероз на ранних доклинических этапах своего развития являются самостоятельными процессами и могут протекать независимо друг от друга. Однако их параллельное развитие неизбежно приводит к взаимодействию, ключевым звеном которого является эндотелиальная дисфункция. Пульсирующая гемодинамическая нагрузка повреждает эндотелий и ускоряет атерогенез. Распространенный атеросклероз, в свою очередь, приводит к дальнейшему росту ПД и увеличивает ригидность аорты, замыкая порочный круг.

Помимо основных факторов патогенеза ИСАГ можно выделить и ряд способствующих. Так, нейрогуморальный дисбаланс в пожилом и старческом возрасте влияет на изолированное повышение САД. Известно, что уровень катехоламинов в крови к 70 годам становится в 2 раза выше, чем в возрасте 20 лет. Это связано со снижением чувствительности и плотности β -адренорецепторов миокарда, уменьшением печеночного клиренса норадреналина. Гиперкатехоламинемия вызывает повышение тонуса резистивных сосудов и, как следствие, более раннее отражение пульсовой волны.

Активность ренина плазмы, уровни ангиотензина II и альдостерона с возрастом снижаются, однако до конца неизвестно, как это влияет на патогенез ИСАГ. По крайней мере, распределение больных с высокой, нормальной и низкой активностью ренина плазмы при различных вариантах АГ не различалось.

Развивающееся в пожилом и старческом возрасте снижение сократимости левого желудочка вызывает вазоконстрикцию, рост ОПСС и, следовательно, более раннее отражение пульсовой волны.

Возрастное повышение чувствительности к соли, приводящее к натрий-зависимому увеличению объема циркулирующей крови, также влияет

на уровень САД. Об этом свидетельствуют результаты исследования INTERSALT, где была найдена достоверно более сильная взаимосвязь между потреблением натрия и САД у пожилых лиц. Кроме того, у солечувствительных больных АГ обнаружена повышенная артериальная жесткость, что обуславливает систолический характер гипертонии.

Среди независимых от возраста факторов риска повышения ПД можно выделить рост, женский пол, гипергомоцистеинемию, курение, воспаление, гипергликемию и избыточную массу тела. Увеличение ПД при низком росте обследуемых связано с укорочением расстояния до основных точек отражения пульсовой волны давления (бифуркации аорты и перехода артерий в артериолы), что приводит к более быстрому её возвращению в аорту. Разницей в росте, по-видимому, объясняется и неодинаковый уровень ПД у женщин и мужчин. Повышенное содержание гомоцистеина в крови наблюдалось у больных ИСАГ (Sutton-Tyrell K., 1997), а также при повышенной жесткости аорты и ее ветвей независимо от пола, возраста и уровня АД (Bortolotto L.A., 1999). Однако следует заметить, что медикаментозная коррекция уровня гомоцистеина не приводила к увеличению растяжимости магистральных артерий. Имеются данные об увеличении жесткости артерий при курении сигарет. Причиной тому, по мнению авторов, является увеличение симпатического тонуса и снижение NO-зависимой вазодилатации на фоне курения (Mahmud A., 2003). Воспалительные заболевания сосудов ассоциированы с деградацией коллагена и эластина коллагеназами, эластазами, металлопротеиназами. При этом изменяется состав протеогликанов, что ведет к кальцификации стенки сосуда (Laurent S., 2008).

Сахарный диабет также ассоциирован с артериальной ригидностью. Ключевую роль в ее повышении играют гликированные протеины, нарушая эндотелий-зависимую релаксацию сосуда и образуя поперечные связи между молекулами коллагена (Zieman S.J., 2004). Это приводит к потере эластичности сосудистой стенки.

Опубликованы сведения о высокой распространенности ИСАГ при абдоминальном ожирении, связанным с метаболическим синдромом (Franklin S.S., 2006). Мы изучили закономерности повышения ПД в зависимости от объема талии. В целом по группе АГ корреляция между этими параметрами отсутствовала. Однако у больных АГ с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ уровни среднесуточных ПД и САД сильно зависели от объема талии, в то время как при нормальной массе тела выявлена достоверная положительная корреляция ПД с каротидно-фemorальной СРПВ (СРПВcf, табл.4).

Корреляции АД с объемом талии и каротидно-феморальной СРПВ при наличии ожирения и нормальной массе тела

Параметр 1	Параметр 2	Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²)		Нормальная масса тела (ИМТ $<$ 25 кг/м ²)		P**
		n	r	n	r	
ПД-24	Объем талии	83	+0,30*	77	-0,11	0,01
	СРПВcf	80	+0,03	74	+0,41*	0,015
САД-24	Объем талии	83	+0,40*	77	-0,02	0,007
	СРПВcf	80	+0,03	74	+0,45*	0,006

Примечание: САД-24, ПД-24 - среднесуточные САД и ПД по данным СМАД

* - $p < 0,05$

** - достоверность различий между двумя коэффициентами корреляции r

Это дало основание предполагать о различных вариантах формирования высокого ПД. На рисунке 6 отображены диаграммы рассеяния, линии регрессии и соответствующие регрессионные уравнения, отражающие взаимосвязь ПД-24 с каротидно-феморальной СРПВ и объемом талии.

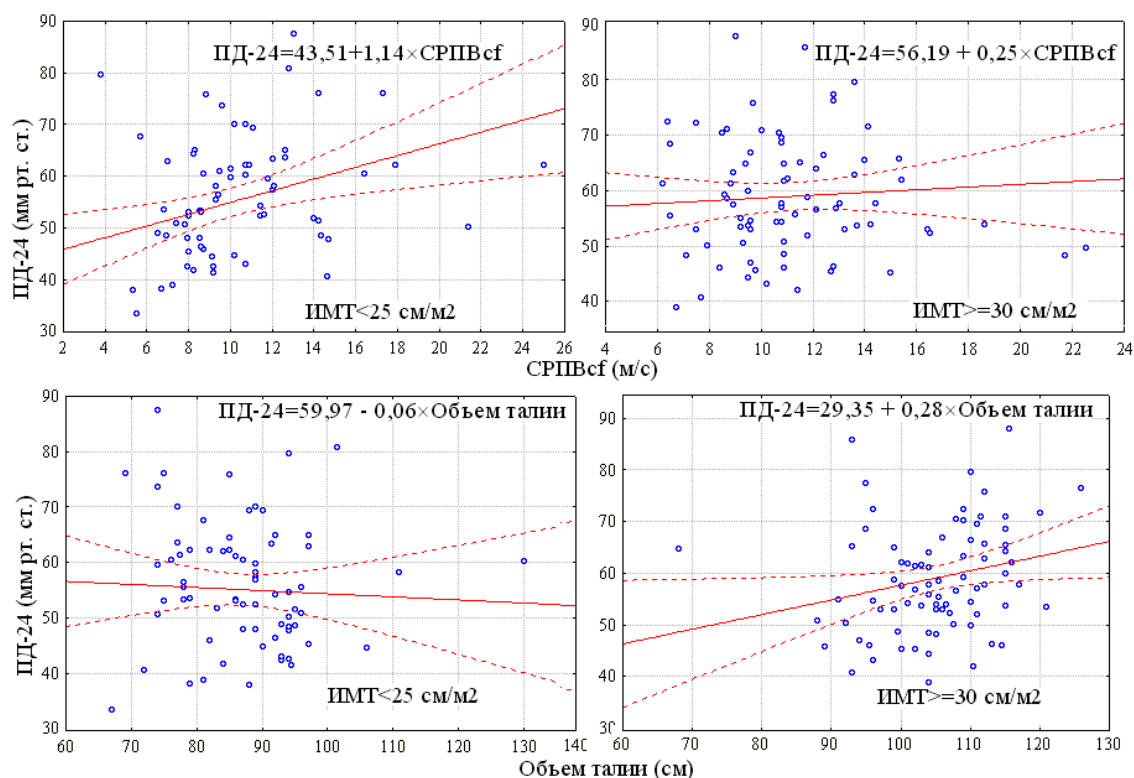


Рисунок 6. Зависимость ПД-24 от каротидно-феморальной СРПВ и объема талии при нормальной массе тела (слева) и ожирении (справа)

Как видно на рисунке, у больных в отсутствие избыточного веса рост ПД обусловлен возрастным увеличением жесткости аорты. При исходном

ожирении ПД повышается параллельно с САД по мере увеличения объема талии. Ведущая роль в патогенезе АГ в этом случае принадлежит инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, характерным для абдоминального ожирения. Такой механизм повышения АД активно изучается в последние годы и связан с повышенным синтезом вазоконстрикторов, гиперсимпатикотонией, усиленной пролиферацией гладкомышечных клеток стенки периферических сосудов под воздействием инсулина. Это приводит к росту ОПСС и жесткости периферических сосудов, а значит, к более раннему отражению пульсовой волны и увеличению ПД.

Изложенные выше положения и факты можно суммировать в следующей схеме (рис. 7).



Рисунок 7. Схема патогенеза ИСАГ

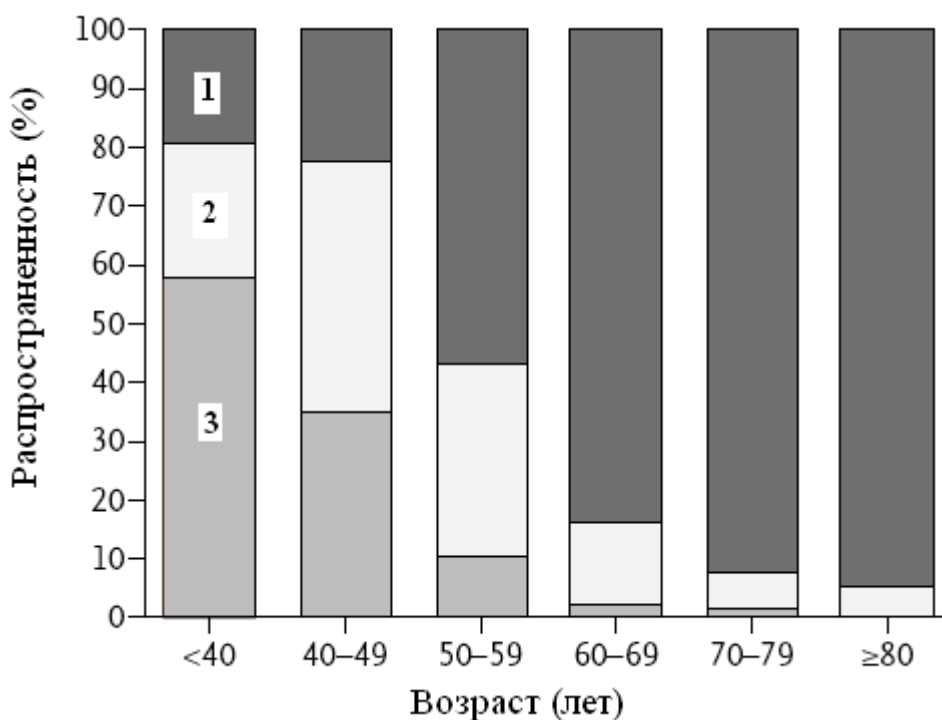
ГЛАВА 2

Распространенность и диагностика изолированной систолической артериальной гипертензии

Распространенность ИСАГ

Начало систематического изучения распространенности ИСАГ приходится на 80-е годы прошлого века. В целом среди взрослого населения она составляла от 2,4% (Borhani N.O., 1988) до 14% (Qureshi A.I., 2002). Как следует из предыдущей главы, частота выявления ИСАГ находится в криволинейной зависимости от возраста и резко увеличивается начиная с шестой декады.

Среди больных АГ нелеченная или впервые выявленная ИСАГ встречается в 35-40% в возрасте 50-59 лет и у 65-70% пациентов старше 60 лет, становясь доминирующим гемодинамическим типом АГ (Kannel W.B., 1996). Аналогичные сведения получены при анализе базы данных Фремингемского исследования (рис. 8).



1 – ИСАГ; 2 – систоло-диастолическая АГ; 3 - изолированная диастолическая АГ

Рисунок 8. Частота обнаружения нелеченной АГ в зависимости от гемодинамического варианта и возраста (по Franklin S.S., 1997)

При включении в анализ неадекватно леченных больных, как это было в исследовании NHANES III (National Health and Nutrition Examination

Survey), доля ИСАГ в тех же возрастных подгруппах достигала 54 и 87%, соответственно. В большинстве случаев (72%) выявляется первая степень ИСАГ (Qureshi A.I., 2002).

Помимо возраста, определенное влияние на распространенность ИСАГ оказывают половые и расовые различия: эта патология превалирует у женщин и у лиц негроидной расы.

Данные о частоте обнаружения ИСАГ в РФ представлены в ограниченном числе публикаций. По сведениям А.З. Цфасмана (1985) при сплошном одноразовом обследовании ее распространенность у лиц старше 60 лет достигала 28%. По материалам программы АРГУС («Улучшение выявления, оценки и лечения артериальной гипертонии у пациентов старше 55 лет») из 259 пожилых больных с впервые выявленной АГ 52% приходилось на изолированную систолическую (Моисеев В.С., 2002).

В 2004 г. силами кафедры терапии и кардиологии Иркутского института усовершенствования врачей впервые в Восточной Сибири была исследована болезненность ИСАГ в неорганизованной сельской популяции Иркутской области (среди жителей Качугского района). Результаты работы показали, что среди 1281 скринированных лиц в возрасте старше 18 лет распространенность АГ составила 38,3%, значимо преобладая у женщин, по сравнению с мужчинами (43,5% и 29,8%, соответственно). ИСАГ зафиксирована у 2,6 % всей выборки. Ее удельный вес в структуре всей АГ составил 6,8%. Частота обнаружения ИСАГ неуклонно увеличивалась с возрастом: среди больных АГ старше 75 лет она составляла 23,0%, а старше 80 лет – 33,3% (Дзизинский А.А., Протасов К.В., Синкевич Д.А., 2004). Интересно заметить, что последний показатель полностью совпал с данными о распространенности ИСАГ среди включенных в исследование НУВЕТ (2008) больных АГ старше 80 лет (32,5%).

Приведенный анализ эпидемиологического материала показывает, что ИСАГ является преобладающим вариантом АГ в пожилом и старческом возрасте. Данная закономерность прослеживается на примере большинства изученных популяций, включая Россию и ее Восточно-Сибирский регион. Это обуславливает высокую медико-социальную значимость ИСАГ, необходимость ее тщательного и всестороннего изучения.

Особенности клинической картины и критерии диагностики ИСАГ

Клинические проявления ИСАГ, как показали наши собственные исследования и анализ литературных данных, во многом совпадает с таковой

при СДАГ. При этом у половины больных систолическая гипертония протекает субъективно бессимптомно.

По характеру и динамике повышения АД некоторые авторы выделяют два типа систолической гипертонии (Franklin S.S., 2006), а также лабильную и стабильную формы (Цфасман А.З., 1985). При первом типе ИСАГ (60% всех больных) ни в анамнезе ни во время непосредственного наблюдения повышения ДАД не отмечается. Второй тип («выгоревшая» - «burned-out» - гипертония) характеризуется постепенной трансформацией систоло-диастолического варианта АГ в систолический. При стабильном течении ИСАГ колебания САД незначительны, гипертонические кризы возникают редко. Эта форма встречается, по сведениям И.А. Комиссаренко (2001), в 68% случаев. Лабильное (кризовое) течение ИСАГ сопровождается выраженными колебаниями САД. В момент криза возможно незначительное повышение и диастолического давления. Кроме того, у пожилых больных АГ вследствие автономного дисбаланса часто встречается ортостатическая и постпрандиальная гипотония. Эти эпизоды могут сопровождаться признаками церебральной и миокардиальной ишемии. Однако большинство из них протекают бессимптомно и выявляются при СМАД.

ИСАГ редко остается изолированной патологией. Среди пациентов пожилого возраста она часто сочетается с сахарным диабетом, подагрой, дислипидемией, что значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск.

Как указывалось выше, наиболее общепринятыми критериями диагностики ИСАГ являются уровни офисного САД и ДАД: заболевание устанавливают при значениях САД ≥ 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. Необходимо отметить, что до начала 1990-х годов ИСАГ диагностировали при САД ≥ 160 мм рт. ст. и ДАД $< 90-95$ мм рт. ст. В 1993 г. критерии диагностики были пересмотрены экспертами ВОЗ/МОГ в пользу современных. Кроме того, в настоящее время в классификациях отсутствует понятие «пограничная изолированная систолическая гипертония», введенное в 1993 г. Под ним подразумевалось повышение САД в пределах 140–159 (149) мм рт. ст. Эти различия в методологии отбора больных имеют значение при сравнении результатов эпидемиологических исследований.

Как видно, отличительной характеристикой ИСАГ является высокое (не менее 50 мм рт. ст.) ПД, что позволяет рассматривать ИСАГ как клинический вариант АГ с повышенным ПД. Исследования последнего десятилетия убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое

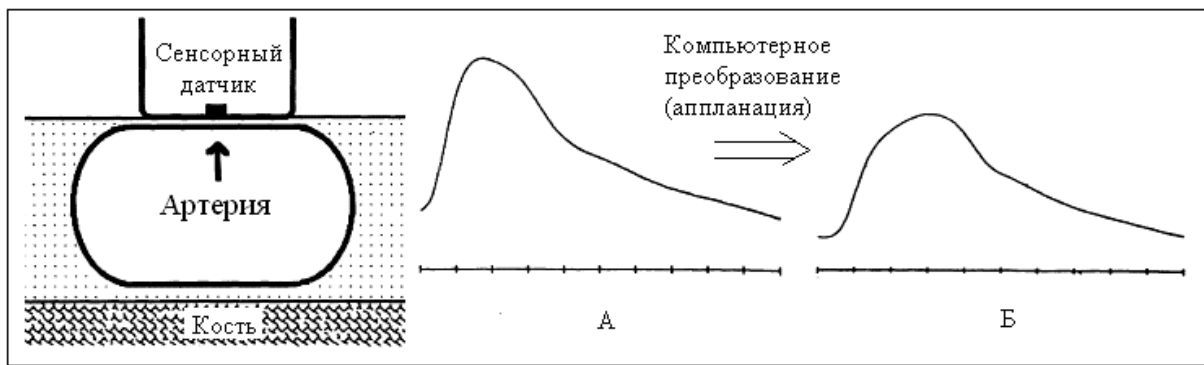
значение ПД в развитии ишемической болезни сердца, хронической сердечной и почечной недостаточности, увеличении риска сердечно-сосудистой и общей смертности, о чем подробнее будет изложено в главе 3. Это позволило экспертам Европейского общества гипертензии (ESH) в 2007 г. впервые отнести высокое ПД к факторам риска неблагоприятного прогноза у больных АГ старшего возраста. Ниже будут представлены основные принципы и современные методы оценки ПД.

Способы определения пульсового АД

Традиционно, ПД определяется как разность САД и ДАД, измеренных на плечевой артерии аускультативным методом Н.С. Короткова – периферическое ПД. Однако в современных рекомендациях по АГ границы нормального и повышенного офисного ПД не приводятся. Известно лишь, что уровень ПД ≥ 90 мм рт. ст. (при ДАД, меньшем 70 мм рт. ст.) признан экспертами ESH критерием высокого риска осложнений АГ.

В последние годы активно изучаются возможности новых методов оценки ПД. Это обусловлено тем, что приведенные выше взаимосвязи с ударным объемом ЛЖ и растяжимостью сосуда касаются, прежде всего, ПД в восходящем отделе аорты – центрального ПД. В периферических артериях ПД выше центрального (феномен амплификации ПД), что связано с нелинейным распространением пульсовой волны от центра к периферии, более близким расположением точек ее отражения от дистальных участков сосудистого русла и мышечным тонусом артерий среднего калибра, который увеличивает их жесткость. Следовательно, ПД, измеренное на плечевой артерии, менее точно отражает указанные характеристики сердца и аорты, особенно у молодых людей.

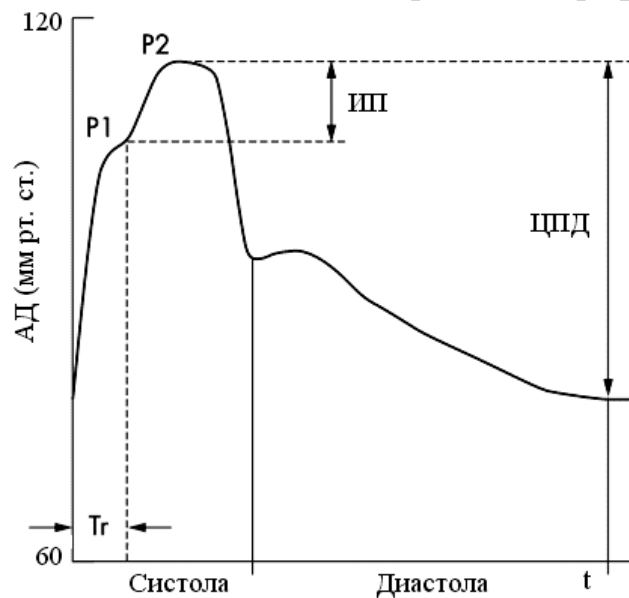
Центральное ПД, в связи с отсутствием неинвазивных методов определения, ранее оставалось мало изученным. В последние годы был разработан метод косвенного измерения данного параметра – аппланационная тонометрия. Для этого на поверхность кожи в точках, доступных для пальпации пульса (например, на *a. radialis*, *a. brachialis*, *a. femoralis*), накладывают высокочувствительный микроанометр и получают графический контур пульсовой волны. Затем с помощью математического преобразования - *transfer function* - моделируют форму пульсовой волны в восходящей аорте (Chen С.-Н., 1997). (рис. 9).



А – контур пульсовой волны на а. radialis
 Б – контур пульсовой волны в восходящем отделе аорты

Рисунок 9. Принцип аппланационной тонометрии (по Kelly R. и соавт.)

Центральное ПД рассчитывается как разница между максимальным (САД) и минимальным (ДАД) значениями кривой на графике (рис. 10).



Ось абсцисс – АД (мм рт. ст.), ось ординат – время t
 P1 – первый систолический пик, P2 – второй систолический пик
 P2-P1 – прирост ПД, ЦПД – центральное пульсовое давление

Рисунок 10. Контур пульсовой волны в аорте

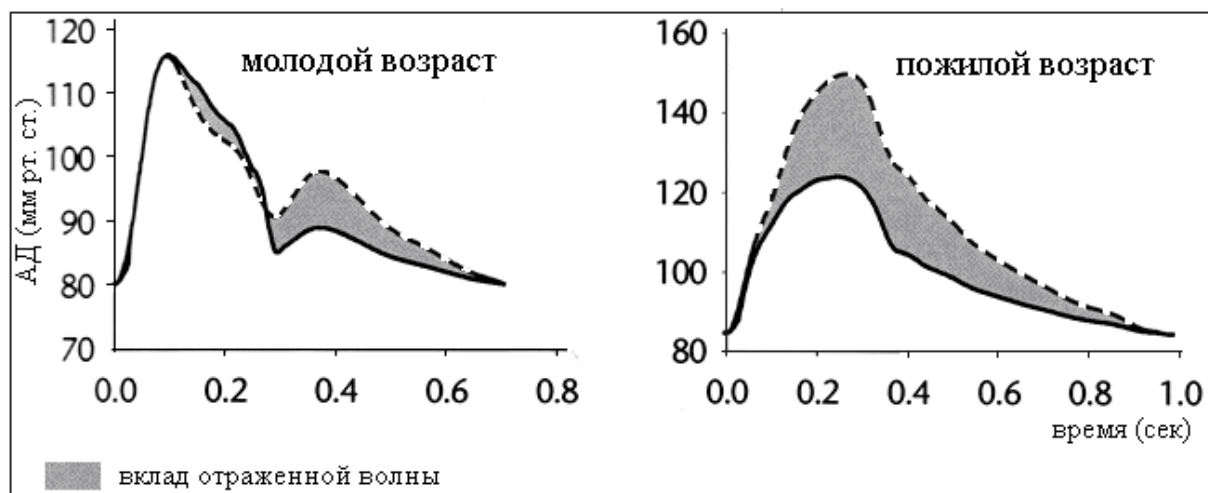
Наиболее часто используется и принята большинством специалистов аппланационная тонометрия на а. radialis. Лучевая артерия, по сравнению с сонной или бедренной, более удобно расположена для постановки датчика. Метод внедрен в исследовательскую и клиническую практику. Серийно выпускаются аппланационные тонометры (например, «SphygmoCor[®]», фирма «AtCor», Австралия). Тонометрия сонной артерии технически сложнее, но она не требует преобразования в силу близкого расположения точки регистрации к восходящей аорте.

По результатам аппланационной тонометрии у 534 добровольцев трех европейских популяций предложено значение 95 перцентилия центрального ПД для мужчин в возрасте до 40 лет в 40 мм рт. ст. Для женщин норматив ПД, соответственно, на 7% выше (цит. по Кобалава Ж.Д., 2007).

Метод контурного анализа пульсовой волны, помимо определения центрального ПД, позволяет рассчитать еще один параметр жесткости аорты – индекс прироста (augmentation index). Как показано на рис.9, кривая ПД в аорте состоит из двух пиков - раннего (P1), отражающего волну давления в систолу, и позднего (P2), который соответствует отраженной волне. Индекс прироста (ИП) рассчитывается как разность (P2 - P1) в процентах к ПД:

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

У молодых лиц отраженная волна приходится на позднюю систолу или диастолу, принося минимальный «вклад» в прирост центрального ПД. У пожилых пациентов вследствие увеличения жесткости аорты отраженная волна, как было изложено выше, приходится на раннюю систолу и вызывает значительный прирост ПД в аорте. Таким образом, чем больше возраст и жесткость аорты, тем выше индекс прироста, а значит, центральное ПД и САД (рис. 11).



Сплошная линия - прямая волна давления, пунктирная - отраженная волна

Рисунок 11. Зависимость центрального АД от времени появления отраженной волны и возраста

Следовательно, данный параметр является точным маркером сосудистой ригидности, а значит, и биологического возраста. Как изображено на рис. 12, индекс прироста увеличивается по мере старения и к 75 годам дос-

тигает 30% и более. I. В. Wilkinson (2002) предлагает также оценивать индекс прироста в динамике под воздействием вазоактивных препаратов для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции.

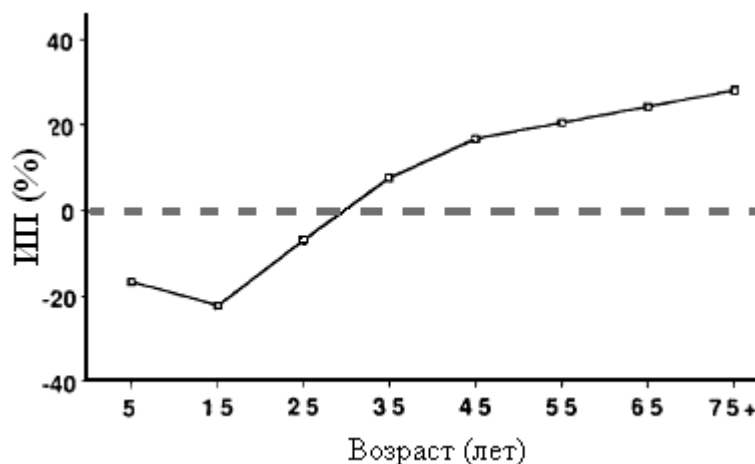


Рисунок 12. Возрастная динамика индекса прироста (ИП) (по Kelly R.и соавт.)

Как указывалось в главе 1, общепризнанным маркером жесткости аорты является СРПВ. В отличие от СРПВ, индекс прироста (а значит, центральное САД и ПД) отражает не только жесткость сосудистой стенки. Определяющее значение для центрального давления, помимо ригидности аорты, имеют ударный объем ЛЖ и величина отраженной волны. Последняя, в свою очередь, зависит от отдаленности точек отражения волны, тонуса периферических сосудов (пульсовая волна отражается в месте локального вазоспазма) и частоты сердечных сокращений (при брадикардии отраженная волна успевает возвратиться в систолу, что увеличивает индекс прироста). По мнению I.В. Wilkinson (2000) урежение пульса на каждые 10 ударов в мин. приводит к повышению индекса прироста на 4% и САД в аорте на 5 мм рт. ст.

Кроме того, центральное давление и СРПВ отличаются по вариабельности в течение суток, которая у СРПВ значительно ниже. Таким образом, эти два метода оценки жесткости аорты не следует рассматривать как взаимозаменяемые аналоги.

Возможность исследования среднесуточного, среднедневного, средненочного ПД и его вариабельности предоставляет суточное мониторирование АД (СМАД). Самостоятельный контроль АД в домашних условиях также позволяет рассчитать средний уровень ПД. Необходимость использования этих методов диктует большая вероятность завышения САД и ПД при «офисном» измерении АД (то есть на приеме у врача) - феномен «белого халата». Последний, как известно, может быть причиной псевдоре-

зистентности (или «кабинетной резистентности») АГ. Особенно это характерно для пожилых пациентов. Подтверждением сказанного являются наши собственные наблюдения: частота обнаружения эффекта «белого халата» среди больных АГ старше 60 лет была очень высокой и составила 52,3%. Аналогичные результаты (56,8%) были получены при сопоставлении данных СМАД и офисного АД у пациентов, включенных в Охасамское исследование. Частота обнаружения феномена при ИСАГ и СДАГ была одинаковой, однако ИСАГ отличалась бóльшим приростом ПД и частой встречаемостью изолированного повышения САД.

Основным техническим преимуществом определения ПД в ходе СМАД является его высокая воспроизводимость. По некоторым данным (Кобалава Ж.Д., 2004), воспроизводимость амбулаторного ПД даже выше, чем среднего САД или ДАД.

Критерии нормального и высокого среднесуточного ПД (ПД-24) на сегодняшний день не разработаны. Возможным пороговым уровнем может явиться ПД-24 > 53 мм рт. ст., при котором отмечено скачкообразное увеличение риска смертельных сердечно-сосудистых осложнений (Verdecchia P., 1994).

В последние годы был предложен новый расчетный показатель СМАД, близкий по своему значению к ПД, – амбулаторный индекс жесткости аорты (Ambulatory Arterial Stiffness Index - AASI). Он определяется следующим образом. Индивидуально для каждого пациента с помощью линейного регрессионного анализа устанавливается степень взаимосвязи САД и ДАД. В анализ включаются все значения АД, полученные при СМАД. При этом в качестве независимого признака используется САД, зависимого – ДАД. AASI вычисляют по формуле:

$$AASI = I - B,$$

где В – коэффициент линейной регрессии (тангенс угла наклона регрессионной прямой к оси Х). Хотя критерии нормы AASI на сегодня окончательно не разработаны, можно использовать верхнюю границу 95% доверительного интервала, составляющую <0,20 у молодых лиц и <0,70 у пациентов в возрасте старше 80 лет (Li Y., 2006).

В настоящее время показатель предлагается расценивать как дополнительный маркер жесткости аорты. Мы изучили взаимосвязи AASI с «золотым стандартом» жесткости магистральных сосудов – СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте. Оказалось, что данное положение касается, прежде всего, лиц пожилого возраста без АГ: коэффициент корреляции между AASI

и СРПВ в этом случае составил $+0,57$ ($P=0,003$; $n=30$). Однако у больных АГ достоверная корреляция отсутствовала ($r=+0,02$; $n=246$), что можно объяснить неодинаковым воздействием медикаментозной гипотензивной терапии на сосудистую жесткость и уровень АД. В качестве иллюстрации приведем расчетные значения AASI и соответствующие СРПВ и ПД-24 при высокой (у больной ИСАГ) и нормальной жесткости аорты (у пациента без АГ; рис. 13).

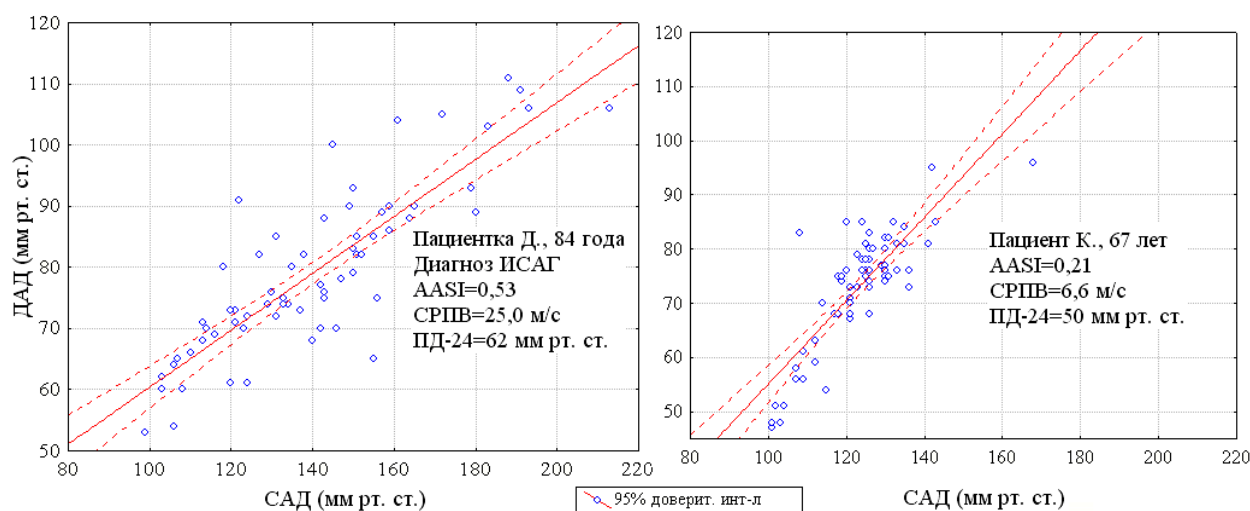


Рисунок 13. Диаграммы рассеяния и линии линейной регрессии переменных САД и ДАД по данным СМАД (собственное наблюдение)

На рисунке видно, что при ИСАГ (левый график) уровень ДАД в меньшей степени связан с САД. Поэтому угол наклона линии регрессии меньше, чем при СДАГ или у лиц без АГ (правый график). Соответственно, будут различаться индексы AASI.

Новые подходы к диагностике ИСАГ по данным суточного мониторинга АД

В некоторых случаях диагностика ИСАГ представляет определенные трудности. Так, повышение ригидности стенки плечевой артерии в пожилом и старческом возрасте приводит к частой распространенности псевдогипертонии, или феномена Ослера. Феномен обусловлен несдавливаемостью периферических сосудов вследствие их кальцификации, что приводит к гипердиагностике повышенного САД.

Выявление ИСАГ по уровню офисного АД затруднено у лиц, уже получающих антигипертензивную терапию. Известно, что САД хуже поддается лекарственному контролю, по сравнению с ДАД (Franklin S.S., 2001). Следовательно, лечение исходной СДАГ может привести к преимуществен-

ному снижению ДАД. Систолическое АД при этом остается повышенным. Этим больных, по формальным признакам, можно отнести к группе ИСАГ. Критерии дифференциальной диагностики в этой ситуации не разработаны. Одни исследователи (Antikainen R., 1998) относили таких пациентов к группе СДАГ, другие – к неадекватно леченной ИСАГ (Franklin S.S., 2001).

Наконец, определение ИСАГ по клиническим данным затруднено в силу распространенности феномена «белого халата» в старшем возрасте и высокой вариабельности АД (Моисеев В.С., 2002). При этом уровень ПД – основной детерминанты ИСАГ - не учитывается. Эти факты подтверждают и собственные данные. Из 103 пациентов, которым при первичном осмотре была диагностирована ИСАГ по офисному АД, 73 (70,9%) отмечали в анамнезе уровни ДАД, превышающие 90 мм рт. ст. В дальнейшем, при трехкратном измерении офисного АД с интервалом не менее суток у 32 пациентов (31,1%) также были зафиксированы уровни $ДАД \geq 90$ мм рт. ст., что противоречило установленному диагнозу ИСАГ. Несоответствие ИСАГ было выявлено и по результатам суточного мониторирования АД: у 21 больного (20,4%) временной индекс ДАД был выше 15%. Таким образом, разделение пациентов по пороговому уровню офисного ДАД не исключает значительных колебаний ДАД выше или ниже этого уровня во время повседневной активности. Данный факт ранее был отмечен А.З. Цфасманом (1985).

Хорошо известно, что САД прямо коррелирует с ДАД (по нашим данным, $r=+0,49$ при офисном измерении). Это значит, что при разделении пациентов по пороговому уровню ДАД в 90 мм рт. ст. в группе с $ДАД < 90$ мм рт. ст. (то есть при ИСАГ) уровень САД будет заведомо ниже, чем при СДАГ. Так, в отечественном исследовании АРГУС офисное САД у пациентов с ИСАГ и СДАГ составляло, соответственно, 152 и 161 мм рт. ст., а ДАД – 82 и 96 мм рт.ст. ПД при этом оказалось недостоверно более высоким при СДАГ (!) (Моисеев В.С., 2002). В крупном китайском испытании средний уровень САД при СДАГ также значительно превышал таковой при ИСАГ (Fang X.-H., 2006). Данные факты нашли подтверждение и в нашей работе (Протасов К.В., Дзизинский А.А., 2008).

Таким образом, классификационный подход к выделению пациентов с высоким ПД по абсолютным значениям АД, как офисным, так и среднесуточным, приводит к группированию объектов с различающимся средним САД - наиболее сильным предиктором неблагоприятного прогноза АГ. Создается впечатление, что диагностика ИСАГ и СДАГ по офис-

ному АД вполне допустима в клинической практике, но вызывает принципиальную трудность для адекватного сравнения групп в научном анализе.

Возможным решением проблемы могла бы явиться диагностика ИСАГ по результатам СМАД, поскольку метод позволяет избегать ошибок, связанных с офисным измерением АД. К сожалению, такой способ на сегодня не разработан. Лишь в одной работе по мониторным данным определяли варианты ИСАГ (Traub Y.M., 1998). Автор выделяет два типа ИСАГ – установившуюся (sustained) и интермиттирующую (intermittent). При первом варианте индекс времени САД должен быть $>50\%$, а при втором – $10-50\%$. Очевидно, что такой подход лишь разделял пациентов по величине среднесуточного САД.

Наши исследования позволили предложить новый подход к определению ИСАГ, основанный на результатах СМАД и учитывающий индивидуальную динамику ПД при повышении АД. С этой целью у каждого обследуемого по данным суточных записей АД выделяли значения АД, соответствующие критериям артериальной гипертензии (САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). Уровни АД, меньшие 140/90 мм рт. ст., относили к периодам нормотонии. Учитывали соответствующие каждому из измерений значения ПД. Рассчитывали средние арифметические САД, ДАД и ПД отдельно для эпизодов гипер- и нормотонии. Вычисляли отношение среднего ПД к среднему САД (срПД/срСАД). Динамику ПД во время повышения АД оценивали по двум критериям:

- разности среднего ПД при повышенных и нормальных уровнях АД (Δ срПД)
- разности отношения среднего ПД к среднему САД при повышенных и нормальных уровнях АД (Δ срПД/срСАД) (рис. 14).

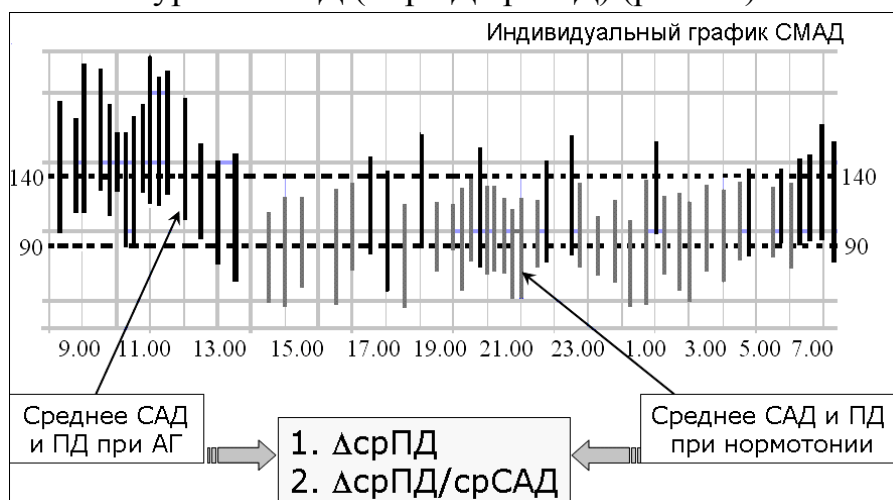


Рисунок 14. Расчет параметров Δ срПД и Δ срПД/срСАД по данным СМАД

Всего таким образом проанализировано 22454 индивидуальных значений АД.

Как видно, в качестве критериев диагностики использовались не абсолютные, а относительные показатели, отражающие степень прироста ПД при повышении АД. Впервые предложение использовать отношение пульсового к систолическому АД в качестве критерия изолированного повышения САД прозвучало в работе Y. Li и соавт. (2006). Однако объектами данного исследования были молодые добровольцы с нормальным АД.

Для выявления закономерностей распределения данных в зависимости от критериев Δ ПД и Δ срПД/срСАД проведена кластеризация выборки по методу k средних. Сформировано 2 кластера: в первый вошло 160 (62,0%), во второй - 98 (38,0%) обследуемых. Точность и статистическая достоверность разделения групп оценивалась с помощью дискриминантного анализа. Высокие расчетные значения коэффициента канонической корреляции R (0,77), критерия χ -квадрат (225,4), расстояния Махаланобиса между группами D^2 (6,24) и почти нулевая вероятность не отвергнуть нулевую гипотезу ($P=0,00001$) свидетельствуют о надежности модели, построенной на основе предложенных переменных. Анализ продемонстрировал совпадение итогов дискриминации и кластерного анализа в 97,2 % случаев.

В табл. 5 представлена гемодинамическая характеристика полученных кластеров.

Таблица 5

Параметры гемодинамики в кластерах

	1 кластер, n=160		2 кластер, n=98		P
	Me	ИИ	Me	ИИ	
САД _{оф}	150,0	138 168	145,0	135 160	0,09
ДАД _{оф}	80,0	76 90	90,0	80 92	0,0001
ПД _{оф}	70,0	58 80	60,0	50 70	0,0001
САД-24	131,0	121 141	129,4	119 140	0,27
ДАД-24	69,2	65 77	74,5	70 80	0,0001
ПД-24	61,1	53 69	53,8	47 60	0,0001

Примечание: САД_{оф}, ДАД_{оф}, ПД_{оф} – офисное САД, ДАД, ПД; САД-24, ДАД-24, ПД-24 – среднесуточное САД, ДАД, ПД; Me – медиана, ИИ - интерквартильный интервал.

Как видно, пациенты первого кластера, по сравнению со вторым, имели меньший уровень ДАД и значительно более высокое ПД, как офисное,

так и среднесуточное. Следует подчеркнуть, что значения офисного и среднесуточного САД в группах не различались. Все это позволило предположить, что по своим гемодинамическим характеристикам первый кластер соответствовал ИСАГ, а второй - СДАГ.

Мы сравнили чувствительность и специфичность общепринятого метода диагностики ИСАГ и предлагаемого способа. В качестве референтного критерия повышенного ПД использовали уровень офисного ПД >60 мм рт. ст. Чувствительность метода диагностики ИСАГ по офисному АД составила 62,0%, специфичность – 47,6%. Операционные характеристики способа диагностики ИСАГ по предлагаемым критериям были выше и равнялись, соответственно, 74,1% и 51,2%. Кроме того, была сопоставлена сила взаимосвязей возраста и суррогатных маркеров жесткости аорты с принадлежностью к ИСАГ по офисным и мониторным данным. Принадлежность к ИСАГ по предлагаемым критериям, по сравнению с ИСАГ по офисному АД, в равной степени была связана с возрастом ($r=+0,18$ и $+0,25$, соответственно) и значимо сильнее - с офисным ПД ($r=+0,26$ и $+0,09$, $P=0,048$ для различий коэффициентов корреляции r), ПД-24 ($r=+0,32$ и $+0,14$, $P=0,03$) и индексом ААSI ($r=+0,44$ и $+0,24$, $P=0,01$).

Для определения ИСАГ по предложенным критериям СМАД необходим анализ всего списка значений АД за сутки. С помощью дискриминантного анализа нами разработан способ диагностики ИСАГ и СДАГ по стандартным параметрам СМАД (см. приложение).

Итак, предложенный принцип группирования больных позволяет по данным СМАД выделять гемодинамические типы АГ с изолированными систолическими и систоло-диастолическими подъемами АД, сопоставимые при этом по уровням офисного и среднесуточного САД. При этом удалось сгруппировать подавляющее большинство обследуемых (99,2%), включая больных с нормальным среднесуточным АД. Таким образом, способ дает возможность корректно проводить сравнительный анализ данных при ИСАГ и СДАГ и определять гемодинамический вариант медикаментозно контролируемой АГ.

ГЛАВА 3

Сердечно-сосудистый риск и состояние органов мишеней при ИСАГ

Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ИСАГ

Долгое время существовало мнение о физиологическом характере повышения САД с возрастом. При этом основным предиктором сердечно-сосудистых осложнений АГ считался уровень ДАД. Ошибочность этих положений была убедительно доказана в современных популяционных исследованиях. Так, наличие ИСАГ у пожилых больных Фремингемской когорты, по сравнению с нормальным АД, увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности в 2-5 раз (Kannel W.B., 1980). Отмечен рост общей смертности на 51% (Nielsen W.B., 1995). В целом, САД в возрасте старше 50 лет оказалась более точным предиктором сердечно-сосудистых осложнений и летальности, чем ДАД (Antikainen R., 1998). Данные Российского центра профилактической медицины также свидетельствуют о преобладании атрибутивного риска САД в развитии ИБС, инсульта и общей смертности независимо от пола (Оганов Р.Г., 1999).

Однако прямое сравнение «вклада» САД и ПД в общую и сердечно-сосудистую смертность привело к противоречивым результатам. Прогностическая роль офисного ПД была определена в проспективном Французском исследовании (Benetos A., 1997). По результатам наблюдения за 12631 лицами с нормальным АД и 6824 пациентами с АГ уровень ПД больший 50 мм рт. ст. ассоциировался с повышением сердечно-сосудистой смертности на 40-48% независимо от исходного АД. Метаанализ баз данных трех крупнейших исследований последних лет по проблеме ИСАГ - EWPHE (1991), Syst-Eur (1997) и Syst-China (1998) - продемонстрировал бóльший риск развития всех смертельных и несмертельных исходов при повышении ПД, по сравнению со средним гемодинамическим АД (Blacher J., 2000). Важно отметить, что прогностическая значимость ПД сохраняется и у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. Так, ПД являлось индикатором повышенного риска сердечной недостаточности, мозговых инсультов и общей смертности у больных ИСАГ, принимавших хлорталидон и атенолол в рамках исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991). Этот факт говорит о важности учета ПД при лечении АГ.

В то же время в испытании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1973-1996) с общим количеством пациентов, превышающем 300 тыс., сердечно-сосудистая смертность была ассоциирована с САД, а ПД не имело самостоятельного прогностического значения (Domanski M., 2002). Отечественными авторами, в подтверждение вышеизложенному, отмечалось преобладание смертности среди больных СДАГ при анализе данных проекта Липидных Исследовательских Клиник (Шальнова С.А., 2001).

Взаимосвязи ИСАГ и цереброваскулярной болезни также оказались неоднозначными. По результатам Copenhagen City Heart Study (Nielsen W.B., 1995), относительный риск развития инсульта при изолированной диастолической, систолодиастолической АГ и ИСАГ составил у женщин 1,3, 3,2 и 4,1, соответственно. У мужчин он равнялся 1,4; 2,3 и 2,9. Следовательно, наибольшая вероятность развития инсульта была у женщин с ИСАГ. Аналогичные сведения получены в ходе 20-летнего наблюдения когорты, состоящей из 14407 взрослых пациентов. Относительный риск всех инсультов при ИСАГ составлял 2,8 и превышал таковой при СДАГ (2,2). Однако наименьший риск, равный 1,5, был зафиксирован при пограничной ИСАГ (САД в пределах 140-159 мм рт. ст.) (Qureshi A.I., 2002). Вышеприведенные данные, полученные на европейской и американской популяциях, не соответствовали результатам крупных проспективных исследований, проведенных в Азии. В первом из них (Охасамское, Япония) оказалось, что риск развития инсультов был ассоциирован с САД и ДАД, пульсовое АД имело наименьшее прогностическое значение (Inoue R., 2006). Во втором (десятилетнее наблюдение 26587 жителей Китая) относительный риск развития инсультов был выше при СДАГ, по сравнению с ИСАГ и изолированной диастолической АГ (Fang X.-H., 2006).

Следует заметить, что в большинстве как проспективных, так и поперечных исследований учитывался уровень офисного ПД. Одним из первых, в котором изучалось и сравнивалось значение среднесуточного ПД, полученного при СМАД, было исследование Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA, 1994). Результаты продемонстрировали пятикратное увеличение риска всех сердечно-сосудистых осложнений при среднесуточном ПД, превышающим 53 мм рт. ст. При этом его предсказывающее значение было более сильным, по сравнению с офисным ПД (Verdecchia P., 1994). Интерпретируя данные исследования PIUMA, необходимо учитывать, что средний возраст больных составлял 51 год, 73,7% больных имели СДАГ и лишь 14,2% - ИСАГ. В работе T. Willum-Hansen (2006) также обна-

ружена ассоциация высокого среднесуточного ПД с риском развития сердечно-сосудистых событий в общей популяции, тем не менее офисное ПД более точно предсказывало прогноз. По данным Охасамского (1997) и Дублинского (2005) исследований наибольшее влияние на сердечно-сосудистую смертность оказывал уровень среднесуточного САД. Однако ПД не включалось в модели риска. Общий вывод из приведенных выше фактов и наблюдений заключается в том, что прогностическая значимость как офисного, так и среднесуточного ПД при оценке сердечно-сосудистого риска до сих пор остается предметом дискуссий.

Прогностическое значение маркеров сосудистой жесткости

Анализ современной литературы позволил сделать следующий вывод: среди параметров сосудистой жесткости наиболее обоснованным и общепризнанным маркером сердечно-сосудистого риска при АГ является скорость распространения пульсовой волны. J. Blacher с соавт. (1999) первыми продемонстрировали предсказательное значение высокой СРПВ для общей и сердечно-сосудистой смертности у больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН). Впоследствии аналогичные данные были получены на группах больных с АГ, диабетом, у пожилых, а также в общей популяции (Willum-Hansen T., 2006). Мы рассчитали десятилетний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по системе SCORE (ESC, 2003) у больных АГ пожилого и старческого возраста при нормальной и повышенной СРПВ. Оказалось, что повышенная СРПВ была сопряжена с достоверно более высоким риском по SCORE (рис. 15).

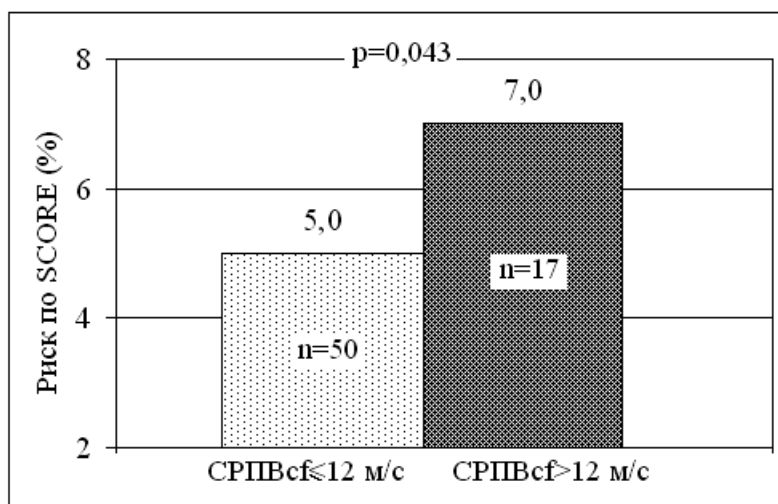


Рисунок 15. Взаимосвязь риска сердечно-сосудистых осложнений и каротидно-феморальной СРПВ.

По мере роста СРПВ у пациентов с АГ учащались первичные нефатальные коронарные события (Boutouyrie P., 2002), нарастали общая и сердечно-сосудистая смертность, частота фатальных инсультов (Laurent S., 2001, 2003). При этом каждый 1 м/с прироста СРПВ сопровождался повышением риска смерти на 19% независимо от уровней САД и ПД (Meaume S., 2001).

На графике (рис. 16) изображена зависимость сердечно-сосудистого риска от уровня СРПВ на аорте.

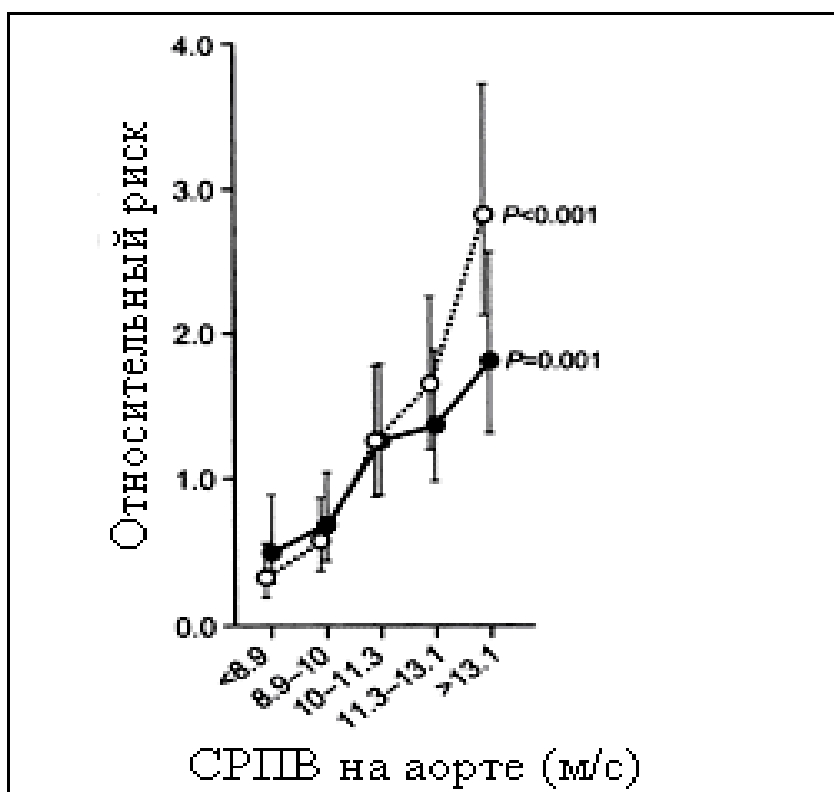


Рисунок 16. Относительный риск комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки в зависимости от квантиля СРПВ без поправки (пунктирная линия) и с поправкой на пол и возраст (сплошная линия) (по T. Willum-Hansen, 2006).

Как видно, имеются весомые доказательства самостоятельного прогностического значения СРПВ. Следует подчеркнуть высокую предсказательную ценность СРПВ, сопоставимую с наличием ГЛЖ или атеросклеротической бляшки. Все это позволило экспертам ESH в 2007 г. ввести данный параметр в систему стратификации риска АГ.

В отличие от СРПВ на аорте, при измерении на периферических артериях ее прогностическая значимость на сегодняшний день не определена. Известно лишь, что у больных АГ СРПВ на каротидно-радиальном сегменте

не зависела от возраста, однако была связана с уровнем ДАД (Hashimoto J., 2006) и фракцией выброса ЛЖ (Tartiere J.M., 2006).

Внедрение метода аппланационной тонометрии в исследовательскую практику позволило оценить прогностическую значимость нового маркера сосудистой жесткости – центрального ПД. Оказалось, что его высокий уровень был ассоциирован с гиперхолестеринемией, ГЛЖ, ремоделированием сонной артерии. При этом степень взаимосвязи во всех случаях была большей, по сравнению с периферическим ПД. Значение центрального ПД как независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений АГ доказано в двух крупных проспективных исследованиях – CAFÉ-ASCOT (2006) и Strong Heart Study (Roman M.J., 2007). Величина индекса прироста САД в аорте также обладает предсказательной ценностью в отношении коронарных событий у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации (T. Weber, 2004; Chirinos J.A., 2005), так как тесно взаимосвязан с основными факторами риска атеросклероза – холестерином крови, уровнем АД, курением и наличием сахарного диабета. Кроме того, у больных АГ индекс прироста прямо коррелировал с выраженностью ГЛЖ (Hashimoto J., 2006), неблагоприятное прогностическое значение которой достоверно установлено.

Предсказательная ценность нового суррогатного маркера жесткости аорты – индекса AASI – изучалась при анализе базы данных Дублинского (2005) и Охасамского (1997) исследований. Оказалось, что индекс AASI точнее, чем уровень ПД, отражает риск сердечно-сосудистой смертности и, особенно, фатальных инсультов у лиц с нормальным уровнем АД. При АГ прогностическая значимость AASI снижалась (Dolan E., 2006; Kikuya M., 2007).

Суммируя приведенные сведения, необходимо отметить, что взаимосвязи с выживаемостью больных АГ были исследованы только в отношении периферического и центрального ПД, а также СРПВ. Значение индекса прироста оценивалось лишь у пациентов с терминальной ХПН и ИБС, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Прямое сравнение ценности периферического и центрального ПД для прогноза продемонстрировало достоверное преимущество последнего.

Итак, на сегодня имеются весомые доказательства самостоятельной прогностической значимости ПД и других маркеров жесткости аорты в развитии осложнений АГ. С другой стороны можно с полным основанием считать, что причиной осложнений АГ являются морфофункциональные изменения (ремоделирование) органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, голов-

ного мозга. В равной мере это относится и к ИСАГ. Однако характер, интенсивность и особенности клинических проявлений поражения органов-мишеней при данной патологии изучены недостаточно. В дальнейшем изложении на основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований мы представили новые факты, касающиеся данной проблемы.

Факторы риска неблагоприятного прогноза при ИСАГ

Наиболее обоснованными и общепризнанными факторами риска (ФР) осложнений АГ являются показатели гемодинамики и, прежде всего, уровень систолического АД. Мы проанализировали выраженность гемодинамических ФР (при офисном и мониторном измерении) при ИСАГ, по сравнению с систоло-диастолической АГ, установленных как по общепринятым критериям офисного АД, так и по предложенным нами индексам СМАД (табл. 6).

Уровень САД при СДАГ, диагностированной по офисному АД, был достоверно выше, чем при ИСАГ. Однако это различие связано с некоторыми ограничениями существующего подхода к диагностике ИСАГ, как это было продемонстрировано в главе 2. Предложенный нами способ разделения пациентов по критериям индивидуальной динамики ПД привел к естественному распределению больных, отличающихся по уровням ПД и ДАД, но не САД, что отражено в табл. 6.

Отличия ИСАГ и СДАГ по ПД, ДАД и индексу времени ДАД при этом были вполне ожидаемыми, так как отражали суть изолированного повышения САД. Кроме того, при ИСАГ достоверно чаще регистрировались эпизоды диастолической гипотонии, в том числе и во время ночного сна. Очевидно, что эти различия обусловлены сильной корреляцией ($r=-0,96$) гипотонического временного индекса ДАД со средним уровнем ДАД, значительно меньшим при ИСАГ.

Таблица 6

Параметры гемодинамики при ИСАГ и СДАГ

	ИСАГ _{оф} n=150		СДАГ _{оф} n=110		P	ИСАГ _{смад} n=160		СДАГ _{смад} n=98		P
	Ме	ии	Ме	ии		Ме	ии	Ме	ии	
Офисное САД	144,0	130 160	154,0	140 170	0,01	150,0	138 170	146,0	139 160	0,11
Офисное ДАД	80,0	72 80	90,0	90 100	0,0001	80,0	78 90	90,0	80 96	0,0001
Офисное ПД	65,5	50 80	60,0	50 78	0,15	70,0	57 80	60,0	50 70	0,0001
Офисная ЧСС, мин ⁻¹	61,0	56 67	63,0	57 73	0,015	60,0	55 66	63,5	57 74	0,009
САД-24	128,2	119 138	132,3	121 144	0,03	131,0	121 141	129,4	119 140	0,27
ДАД-24	68,8	64 74	76,1	70 81	0,0001	69,2	65 77	74,5	70 80	0,0001
ПД-24	59,3	52 68	55,9	48 62	0,02	61,1	53 69	53,8	47 60	0,0001
ЧСС-24, мин ⁻¹	68,0	64 73	71,7	65 78	0,002	68,0	64 74	71,4	66 78	0,005
ЧССдень-ЧССночь	10,1	7 15	13,5	8 17	0,01	9,9	7 16	13,4	8 17	0,04
Var САД-24	16,6	14 19	17,2	16 20	0,01	18,1	16 21	15,8	14 17	0,001
Var ДАД-24	11,1	9 13	12,8	11 15	0,001	11,8	10 13	12,5	11 14	0,033
СИ САД	10,5	4 15	10,6	5 15	0,72	10,8	4 16	10,3	5 14	0,278
СИ ДАД	15,7	11 21	16,6	11 22	0,48	16,1	11 21	15,9	12 20	0,927
ИВ САД	32,2	14 59	46,1	22 72	0,016	37,9	19 63	36,2	14 62	0,312
ИВ ДАД	3,8	1 10	15,8	8 36	0,001	5,8	1 14	11,8	4 27	0,001
ГВИ САДдень	0,0	0 0	0,0	0 0	0,86	0,0	0 0	0,0	0 0	0,985
ГВИ ДАДдень	35,8	22 59	17,4	7 28	0,001	32,8	18 56	20,0	10 34	0,001
ГВИ САДночь	0,0	0 0	0,0	0 0	0,97	0,0	0 0	0,0	0 0	0,36
ГВИ ДАДночь	40,1	20 67	20,0	3 48	0,001	40,0	13 69	20,0	7 43	0,001

Примечание: ИСАГ_{оф} и СДАГ_{оф} – подгруппы ИСАГ и СДАГ, диагностированные по офисному АД; ИСАГ_{смад} и СДАГ_{смад} - установленные по разработанным нами критериям СМАД; Var САД, Var ДАД – вариабельность; СИ САД и СИ ДАД – суточный индекс; ИВ САД и ИВ ДАД – индексы времени гипертензии; ГВИ САД и ГВИ ДАД – гипотонические временные индексы САД и ДАД

С клинической и прогностической точки зрения наибольший интерес представляют параметры СМАД, не связанные напрямую со средними значениями АД, но обладающие доказанной прогностической значимостью – вариабельность и суточные индексы АД, а также средняя ЧСС.

У больных ИСАГ_{смад} по сравнению с СДАГ_{смад} выявлена бóльшая среднесуточная и дневная вариабельность САД, несмотря на отсутствие значимой разницы среднего САД. Полученные данные совпали с результатами Б.И. Гельцера (2001) и S. Muneta (1991), однако не подтвердились в работе В.П. Носова (2005), где вариабельность САД при ИСАГ и СДАГ не различалась. Значение данного параметра как маркера повышенного риска осложнений АГ активно обсуждается в последние годы. Наиболее весомые тому доказательства представлены в исследованиях Syst-Eur и Охасамском, которые продемонстрировали рост вероятности сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульты, у больных с высокой вариабельностью САД. Такая связь, вероятно, обусловлена ассоциацией показателя с поражением органов-мишеней: ремоделированием ЛЖ, атеросклерозом сонных артерий. Это косвенно подтвердили и наши данные: при ИСАГ гипертрофия миокарда ЛЖ оказалась более выраженной.

Различия вариабельности САД при ИСАГ и СДАГ, по-видимому, связаны со снижением чувствительности и нарушением циклической активности барорецепторов аорты и сонных артерий при увеличении их жесткости. Имеются основания также предполагать о дисбалансе центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса при изолированном повышении САД.

Как известно, суточный индекс представляет собой степень снижения АД в ночной период, выраженную в % к дневным значениям. Нормальное снижение ночного АД (суточный индекс 10-20%, «дипперы») регистрируется у большинства здоровых лиц и у многих больных АГ. Недостаточное снижение ночного АД (суточный индекс 0-10%, «нон-дипперы») и ночная гипертензия (суточный индекс меньше 0%, «найт-пикеры») наблюдаются как у больных эссенциальной АГ, так и при некоторых формах симптоматической гипертензии, синдроме апное во сне, сопутствующем СД. Данные суточные профили сочетаются с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, так как часто ассоциированы с поражением органов-мишеней (Ohkubo T., 2002). При чрезмерном снижении ночного АД (суточный индекс больше 20%, «овер-дипперы») имеется потенциально высокий риск разви-

тия гипоперфузионных осложнений со стороны головного мозга и миокарда.

В литературе нет единого мнения о характеристике суточного профиля АД при ИСАГ. По данным Б.И. Гельцера (2001) суточные индексы при ИСАГ и СДАГ были одинаковыми. Однако в исследовании К. Кагю (1996) среди выявленных овер-дипперов большинство (56%) страдали ИСАГ. По другим сведениям ИСАГ отличалась высоким удельным весом нон-дипперов (Комисаренко И.А., 2001). По нашим данным, при ИСАГ и СДАГ суточные индексы САД и ДАД не различались (табл. 7). Однако в суточном профиле ДАД при СДАГ, диагностированной по СМАД, достоверно преобладала доля дипперов (табл. 7).

Таблица 7

Суточные профили АД у больных ИСАГ_{смад} и СДАГ_{смад}

	САД		ДАД	
	ИСАГ	СДАГ	ИСАГ	СДАГ
Овер-диппер, %	9,4	4,1	32,7	24,5
Диппер, %	45,3	48,0	43,4	57,1*
Нон-диппер, %	32,1	37,8	16,3	14,3
Найт-пикер, %	13,2	10,2	7,6	4,1

* - P по $\chi^2 < 0,05$.

Эти результаты свидетельствуют о более редкой встречаемости при ИСАГ нормального ночного снижения ДАД, в то время как сдвиги суточной вариабельности САД отсутствовали. Однако данный факт не позволяет сделать однозначный вывод о влиянии различий на прогноз, поскольку более отчетливая ассоциация с поражением органов-мишеней выявлена для суточного индекса САД (Giles T.D., 2006).

К настоящему времени накоплены веские доказательства взаимосвязи повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечно-сосудистого риска при АГ (Palatini P., 2002; Рипп Т.М., 2006). Нами выявлено преобладание среднесуточной ЧСС при СДАГ. Аналогичные результаты получены зарубежными (James M.A., 1996) и отечественными авторами (Моисеев В.С., 1996). Напротив, в исследовании Е.Э. Школьниковой (1998) указано на отсутствие различий среднесуточной ЧСС при ИСАГ и СДАГ. Урежение пульса при ИСАГ невозможно связать только с более старшим возрастом пациентов, так как в нашей выборке корреляция ЧСС с возрастом отсутст-

вовала. Одной из причин феномена может оказаться преобладание вагусного влияния при ИСАГ, отмеченное В.П. Носовым (2004). Такой вегетативный дисбаланс, по-видимому, обусловлен барорефлекторной дисфункцией со снижением симпатической модуляции сердечно-сосудистой системы. В ночной период, наоборот, у больных ИСАГ выявлена инверсия суточной динамики вегетативных влияний с усилением симпатического тонуса (Гельцер Б.И., 2001). Ярким подтверждением тому является меньшая степень снижения ЧСС ночью, впервые зафиксированная нами при ИСАГ (табл. 6). Помимо патофизиологического значения, недостаточное урежение пульса во время сна имеет важные клинические последствия. Как показали результаты исследования RIUMA, отсутствие различий между дневной и ночной ЧСС достоверно увеличивало общую смертность (Verdecchia P., 1998). Таким образом, меньшая ЧСС при ИСАГ в сочетании с недостаточным ее снижением во время ночного сна может рассматриваться как маркер существующей аномалии автономной регуляции ритма сердца, что вряд ли улучшает прогноз заболевания, по сравнению со СДАГ.

Прогноз у больных АГ зависит не только от уровня АД, но также от наличия других, негемодинамических, ФР. К ним, согласно Европейскому Руководству по АГ 2007 г., относятся возраст (для мужчин > 55 лет, для женщин > 65 лет), курение, дислипидемия, включая триглицеридемию, наследственная предрасположенность, абдоминальное ожирение, повышенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к углеводам.

Мы сравнили средние значения и частоту встречаемости негемодинамических ФР при ИСАГ и СДАГ (табл. 8). Как видно, ИСАГ отличается более старшим возрастом пациентов, меньшими массой тела и объемом талии. Выраженность и распространенность других ФР были сопоставимы.

Таблица 8

Негемодинамические факторы риска при ИСАГ и СДАГ

		ИСАГ _{оф} n=150			СДАГ _{оф} n=110			Р	ИСАГ _{смад} n=160			СДАГ _{смад} n=98			Р
Возраст, лет	Ме иИ	75,5	69	79	72,0	68	78	0,06	76,0	69	79	72,0	66	78	0,01
Семейный анамнез по АГ	% п	88,9	128		89,6	95		0,85	89,5	137		88,2	82		0,74
ИМТ, кг/м ²	Ме иИ	27,1	25	31	28,7	25	31	0,01	27,2	24	31	28,6	26	31	0,01
Объем талии, см	Ме иИ	94,0	89	102	99,0	92	106	0,012	94,8	89	104	97,0	92	104	0,160
АО	% п	54,4	80		65,5	72		0,08	56,4	88		62,9	61		0,30
Пачко-лет	Ме иИ	0,0	0	12	0,0	0	3	0,21	0,0	0	10	0,0	0	7	0,693
Курение	% п	20,1	30		13,8	15		0,18	16,0	25		20,4	20		0,37
ОХС, ммоль/л	Ме иИ	5,6	5	6	5,6	5	6	0,82	5,6	5	6	5,6	5	6	0,562
ОХС>5,0 ммоль/л	% п	71,4	105		71,4	75		1,0	67,7	105		76,3	71		0,15
ХС ЛПНП	Ме иИ	3,7	3	4	3,6	3	4	0,61	3,5	3	4	3,7	3	4	0,754
ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л	% п	77,9	109		75,8	75		0,70	75,9	110		77,9	70		0,74
ХС ЛПВП, ммоль/л	Ме иИ	1,5	3	4	1,5	3	4	0,36	1,4	1	2	1,5	1	2	0,739
Низкий ХС ЛПВП	% п	12,1	17		8,1	8		0,31	11,7	17		8,9	8		0,50
ТГ, ммоль/л	Ме иИ	1,2	1	2	1,3	1	2	0,78	1,3	1	2	1,2	1	2	0,693
ТГ>1,7 ммоль/л	% п	17,7	25		20,6	21		0,58	18,2	27		19,8	8		0,77
Риск по SCORE, %	Ме иИ	6,0	3	8	5,0	2	7	0,16	6,0	3	8	4,5	3	7	0,069
SCORE>5%	% п	51,6	23		59,4	19		0,78	64,3	26		50,0	15		0,26

Примечание: АО – абдоминальное ожирение; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин сыворотки крови; ХС ЛПНП и ЛПВП - холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности; ТГ – триглицериды

Рост ПД по мере старения хорошо документирован и является основным фактором патогенеза ИСАГ, что обсуждалось в главе 1. Интересным оказался факт стабилизации и даже недостоверного снижения ПД у пациентов старше 75 лет (рис. 17).

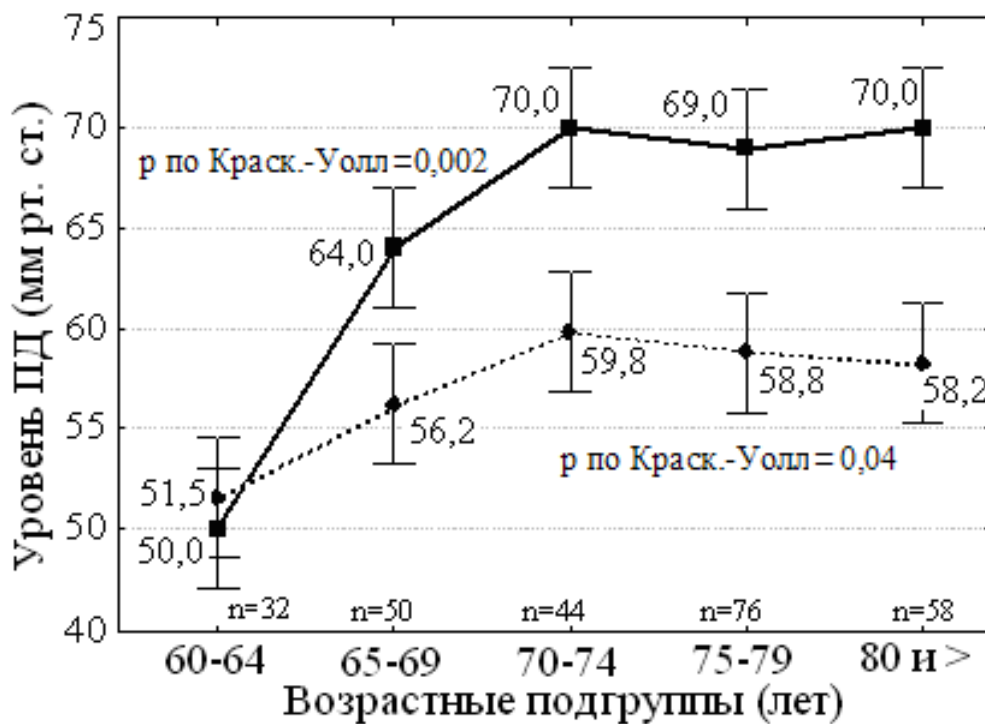


Рисунок 17. Возрастная динамика офисного (верхняя кривая) и среднесуточного (нижняя кривая) ПД

Это совпало с результатами когортного Фремингемского исследования (рис. 1). Частично данное наблюдение можно объяснить синхронным снижением жесткости аорты по ее прямому показателю - СРПВсf - в интервале 75-79 лет. Однако в более старшем возрасте (≥ 80 лет) жесткость аорты закономерно продолжала увеличиваться, а ПД – снижалось (рис. 18).

По-видимому, расхождение кривых ПД и СРПВсf отражает возрастное ослабление феномена амплификации. Последний означает бóльший уровень периферического ПД, по сравнению с центральным. По мере старения эта разница уменьшается.

Наши данные о преобладании у больных СДАГ индекса массы тела (ИМТ) и объема талии хорошо согласуются с результатами отечественных (Моисеев В.С., 2002) и зарубежных исследователей (Qureshi A.I., 2002; Fang X.-H., 2006). Более того, высокий ИМТ и его прирост явились единственны-

ми факторами риска развития СДАГ во Фремингемской когорте (Franklin S.S., 2005).

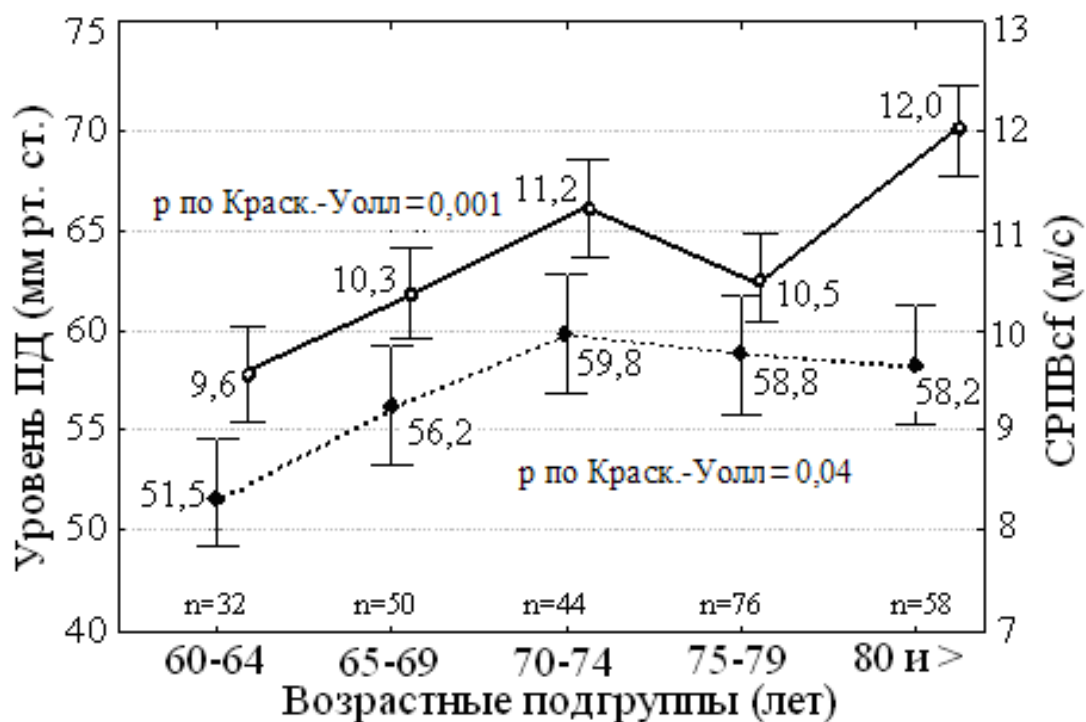


Рисунок 18. Возрастная динамика СРПВсf (верхняя кривая) и среднесуточно-го ПД (нижняя кривая)

Поражение сердца при ИСАГ

Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных ИСАГ. Основным структурным изменением сердца при повышенном АД является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Определенное значение имеют изменения геометрии ЛЖ, сопровождающие как гипертрофию, так и нормальную его массу. Типология таких изменений представлена в классификации А. Ganau (1992). В ней выделены следующие паттерны ремоделирования ЛЖ:

- концентрическая гипертрофия – увеличение массы миокарда ЛЖ преимущественно за счет утолщения его стенок;
- эксцентрическая гипертрофия – увеличение массы миокарда ЛЖ преимущественно за счет расширения его полости;

- концентрическое ремоделирование – уменьшение конечно-диастолических размера и объема ЛЖ при нормальной его массе миокарда.

У пациентов с АГ, по различным данным, ГЛЖ выявлялась методом электрокардиографии (ЭКГ) в 5-10 % случаев (Преображенский Д.В., 2003) и в 15-72% - при использовании эхокардиографических критериев (Конради А.О., 2004; Cuspidi С., 2006).

Распространенность ГЛЖ и ее выраженность при ИСАГ изучена недостаточно. Частота обнаружения ГЛЖ по ЭКГ данным составляла 16,6% (Екпо Е.В., 1995). При оценке методом эхокардиографии она была выше и достигала 26% в популяционном исследовании (Pearson А.С., 1991) и 83% - по результатам клинической работы (Вихман Е.А., 2005). Единичные публикации были посвящены сравнительному анализу ремоделирования ЛЖ при различных вариантах АГ. В ряде исследований не обнаружено различий в массе миокарда ЛЖ, его структурных показателях и соотношении паттернов ремоделирования ЛЖ (Heesen W.F., 1997; Носов В.П., 2004). По сведениям Е.А. Вихман (2005), масса ЛЖ была значимо выше при СДАГ.

Но все же большинство опубликованных работ, а также результаты наших наблюдений позволяют с полным основанием говорить о преобладании процессов ремоделирования миокарда у больных ИСАГ. Так, по данным R. Pini (2001) ГЛЖ при ИСАГ встречалась в два раза чаще, чем при СДАГ (30% и 14%, соответственно). При этом достоверно преобладала масса миокарда ЛЖ. Сравнительная характеристика поражения сердца при ИСАГ и СДАГ, полученная нами при обследовании 260 пациентов АГ пожилого и старческого возраста, представлена в табл. 9

Из таблицы видно, что выраженность по ЭКГ-критерию и распространенность ГЛЖ при ИСАГ (диагностированной по СМАД) были выше, чем при СДАГ.

Таблица 9

Поражение сердца при ИСАГ и СДАГ

		ИСАГ _{оф} n=150		СДАГ _{оф} n=107		Р	ИСАГ _{смад} n=160		СДАГ _{смад} n=88		Р
<i>Бессимптомные признаки поражения миокарда</i>											
Индекс Соколова-Лайона, мм	Me ии	22,0	18 26	22,0	18 29	0,442	23,0	19 30	21,0	16 25	0,006
ИММЛЖ, г/м ²	Me ии	104,6	90 128	106,7	86 122	0,933	108,3	91 130	101,3	86 117	0,08
ГЛЖ	% n	34,3	48	31,4	32	0,63	44,6	66	28,9	24	0,02
УО, мл	Me ии	68,3	54 82	69,9	58 80	0,450	67,4	54 78	70,2	56 83	0,21
МОС, л	Me ии	4,41	3,4 5,1	4,57	3,8 5,7	0,044	4,41	3,5 5,2	4,49	3,7 5,4	0,296
Пиковая скорость выброса в аорту, м/с	Me ии	0,95	0,9 1,0	0,96	0,8 1,0	0,27	0,97	0,9 1,1	0,95	0,9 1,0	0,25
FS	Me ии	41,3	34 45	38,7	36 44	0,37	39,3	33 44	41,5	36 46	0,029
ФВ, %	Me ии	72,4	63 77	69,2	65 75	0,333	70,1	62 75	72,6	66 77	0,033
ФВ<50%	% n	10,0	14	4,9	5	0,15	10,8	16	2,4	2	0,018*
Е/А	Me ии	0,8	1 1	0,7	1 1	0,147	0,8	1 1	0,8	1 1	0,318
IVRT, мс	Me ии	95,0	81 111	97,0	78 121	0,607	96,0	87 115	87,2	78 112	0,171
DT, мс	Me ии	190,0	167 228	177,5	146 223	0,101	191,0	169 231	170,0	146 208	0,024
Диастолическая дисфункция ЛЖ	% n	35,7	50	37,3	38	0,91	41,2	61	25,3	21	0,02
Размер ЛП, мм	Me ии	36	33 39	36	33 39	0,9	36	33 39	36	33 39	0,9
ЛП≥40 мм	% n	19,3	27	17,6	18	0,75	19,6	29	18,1	15	0,70

Окончание таблицы 9

		ИСАГ _{оф} n=150		СДАГ _{оф} n=107		Р	ИСАГ _{смад} n=160		СДАГ _{смад} n=88		Р
Клинические формы поражения сердца (ассоциированные клинические состояния)											
ФК стенокардии напряжения <i>Перенесенный ИМ</i> <i>Ишемия по ХМ ЭКГ</i>	Me ии	2,0	2 2,5	2,0	2 3,0	0,64	2,0	2 2,5	2,0	2 2,5	0,77
	% n	22,0	33	17,8	19	0,95	21,9	35	17,0	15	0,36
	% n	12,6	18	17,1	18	0,31	14,4	22	14,9	13	0,9
Дистанция 6-минутной ходьбы, м Произведенная работа, кг×м×10 ³ <i>Тест 6-минутной ходьбы ≤300 м</i>	Me ии	398	325 475	410	340 450	0,936	400	300 450	415	350 463	0,304
	Me ии	28,1	23,5 38,0	32,8	24,6 38,7	0,124	27,2	21,3 36,0	32,5	27,3 38,5	0,026
	% n	20,7	17	21,1	15	0,95	25,6	23	15,4	8	0,16

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ по ЭхоКГ и/или ЭКГ критериям; УО - ударный объем ЛЖ; МОС – минутный объем сердца; FS - фракция укорочения волокон миокарда ЛЖ; ФВ – фракция выброса; IVRT - время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT - время замедления пиковой скорости раннего наполнения; ЛП – левое предсердие; ФК – функциональный класс; ХМ – холтеровское мониторирование ЭКГ

* - для оценки достоверности различий использовался двусторонний критерий Фишера

Примечательно, что доля концентрической ГЛЖ – наиболее неблагоприятного прогностического признака – также оказалась в 2,5 раза большей (табл. 10).

Таблица 10

Типы ремоделирования миокарда ЛЖ при ИСАГ и СДАГ

	ИСАГ _{оф}		СДАГ _{оф}		ИСАГ _{смад}		СДАГ _{смад}	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Концентрическая ГЛЖ	23	16,4	24	23,5	37	25,0	9	10,8
Эксцентрическая ГЛЖ	25	17,9	8	7,9	20	13,5	13	15,7
Концентрическое ремоделирование	43	30,7	26	25,5	41	27,7	25	30,1
Нормальная геометрия ЛЖ	49	35,0	44	43,1	50	33,8	36	43,4
Р по χ^2	P ₂₋₁₊₃₊₄ =0,025				P ₁₋₂₊₃₊₄ =0,009			

Сформулированное выше положение основано и на том, что наиболее сильными предикторами развития ГЛЖ при АГ признаны высокие уровни ПД и САД (а это - отличительная черта ИСАГ). Однако является ли роль ПД в формировании ГЛЖ независимой от САД, остается предметом дискуссии. В ряде опубликованных работ ПД и САД обладали одинаковой значимостью (Ощепкова М.В., 2002; Celentano A., 2002). Напротив, результаты исследования LIFE продемонстрировали независимое влияние офисных САД и среднего гемодинамического АД на развитие ГЛЖ (Parademetriou V., 2003). Анализ базы данных исследования RIUMA также показал, что главной гемодинамической детерминантой массы миокарда является среднесуточное САД, но не ПД (Verdecchia P., 2002). Данные о независимом значении ПД получены в двух крупных проспективных испытаний: Cardiovascular Health Study (1997) и Strong Heart Study (2006), основанных на офисном измерении АД. В первом из них значимость ПД в формировании ГЛЖ была в ходе множественного линейного регрессионного анализа (Gardin J.M., 1997). Во втором верхний квартиль ПД был ассоциирован с максимальной массой миокарда ЛЖ (Palmieri V., 2006). В исследовании Y. Cao (2003) было показано, что ИММЛЖ был тесно взаимосвязан со средненочным ПД.

Точка зрения о самостоятельной прогностической значимости ПД в ремоделировании ЛЖ нашла свое подтверждение и в нашей работе. Мы использовали пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ, позволяющий оценить независимость связей изучаемых признаков. Предварительный корреляционный анализ показал, что уровень ПД-24 был прямо пропорционален признакам ГЛЖ - индексам Соколова-Лайона и ИММЛЖ. Коэффициенты r составляли, соответственно, $+0,23$ ($P=0,002$) и $+0,20$ ($P=0,002$). На рис. 19 показаны значения ПД-24, соответствующие ГЛЖ по ЭКГ и ЭхоКГ критериям. К критериям ГЛЖ по ЭКГ относили индекс Соколова-Лайона > 38 мм и/или Корнелльское произведение > 2440 мм \times мс, по Эхо-КГ – ИММЛЖ ≥ 125 г/м 2 у мужчин и ≥ 110 г/м 2 у женщин.

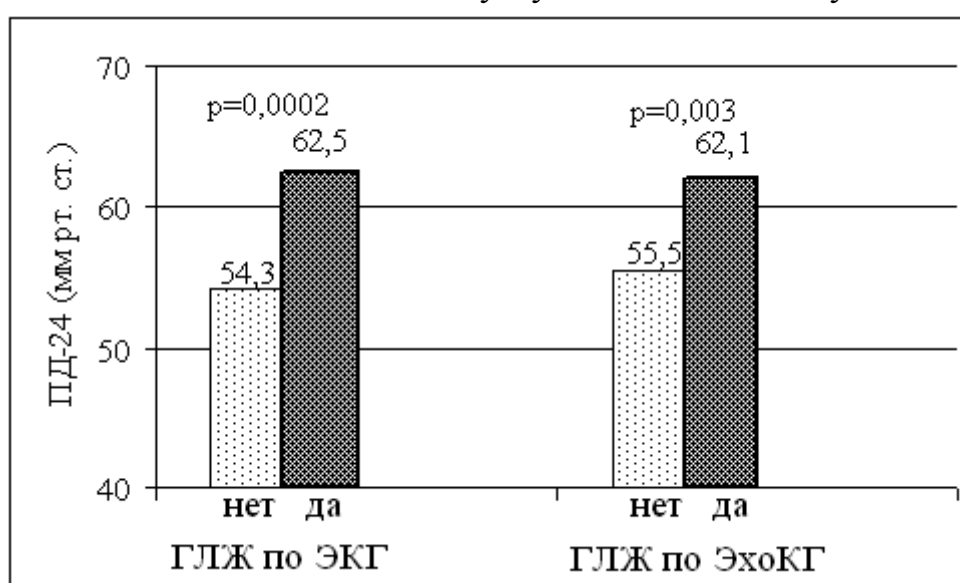


Рисунок 19. Среднесуточное ПД при ГЛЖ

По результатам логистической регрессии высокое ПД по СМАД обладает наибольшей и независимой от уровня САД, возраста и массы тела предсказательной ценностью в отношении развития ГЛЖ. Интересно, что для развития ГЛЖ по ЭКГ-критериям наибольшее значение имеет ночное, а не среднесуточное или дневное ПД. Прогностическим признаком явился также показатель Δ срПД, отражающий степень изолированного повышения САД. Это объясняет различия в распространенности ГЛЖ при ИСАГ и СДАГ, установленных по предложенным критериям.

Кроме того, у пациентов с уровнем ПД-24 > 65 мм рт.ст., составляющих 4 его квартиль, достоверно различалось распределение типов ремоделиро-

вания миокарда. При высоком ПД доля концентрической ГЛЖ преобладала (29,6% и 16,1%, P по $\chi^2 = 0,003$).

Как указывалось в главе 2, на сегодняшний день отсутствуют критерии нормы ПД у больных АГ старшего возраста. Мы определили уровни периферического ПД, ассоциированные с высоким риском ремоделирования органов-мишеней (табл. 11).

Таблица 11

Риск развития ГЛЖ при различных уровнях среднего ПД

ПД _{ночь} мм рт. ст.	ГЛЖ по ЭКГ n=29		ПД-24 мм рт. ст.	ГЛЖ по ЭхоКГ n=81	
	ОШ	ДИ		ОШ	ДИ
$\geq 50, n=191$	4,21	0,93 19,05	$\geq 50, n=197$	1,28	0,67 2,44
$\geq 55, n=145$	6,00	1,68 21,42	$\geq 55, n=150$	1,51	0,87 2,64
$\geq 60, n=101$	4,15	1,57 10,98	$\geq 60, n=108$	3,13	1,79 5,50
$\geq 65, n=69$	4,65	1,80 12,00	$\geq 65, n=67$	3,44	1,85 6,39
$\geq 70, n=38$	5,18	1,93 13,91	$\geq 70, n=41$	3,96	1,88 8,32
$\geq 75, n=25$	4,34	1,44 13,11	$\geq 75, n=23$	3,35	1,30 8,66

Как видно, для ГЛЖ по ЭКГ таковым явилось ночное ПД ≥ 55 мм рт. ст., для ГЛЖ по Эхо-КГ – ПД-24 ≥ 60 мм рт. ст.

Каковы же особенности патогенеза ГЛЖ при ИСАГ?

Ряд исследований убедительно свидетельствуют о ключевой роли повышенной жесткости аорты в процессе ремоделирования миокарда у больных ИСАГ. При увеличении скорости распространения пульсовой волны по ригидным стенкам сосудов происходит сдвиг отраженной волны давления из диастолы (где она поддерживает коронарный кровоток) в систолу (где она увеличивает постнагрузку ЛЖ) (Safar M.E., 2001; Franklin S.S., 2006). В результате пульсовая и отраженная волны давления суммируются, что приводит к росту САД, увеличению напряжения сосудистой стенки и дополнительной динамической прессорной нагрузки на миокард (конечно-систолический стресс). Нарастают потребность миокарда в кислороде и риск гипоксии. Эти факторы стимулируют разрастание фиброзной ткани и гипертрофию кардиомиоцитов.

Хорошо известно, что ключевую роль в патогенезе ГЛЖ играют изменения нейро-гуморального статуса, в частности, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем. У пожилых

больных АГ отмечены высокое содержание катехоламинов в крови (Vulpitt С., 1999) и, наоборот, низкая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие уменьшения почечной массы (Комисаренко И.А., 2001). Однако насколько связано это с изолированным повышением САД, до сих пор остается невыясненным.

Дисфункция левого желудочка при ИСАГ. В настоящее время не вызывает сомнения, что гипертоническое ремоделирование миокарда обуславливает дисфункцию ЛЖ – один из главных компонентов формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Беленков Ю.Н., 2006). Наиболее рано при АГ нарушается диастолическое наполнение ЛЖ вследствие ригидности гипертрофированного миокарда (Дзизинский А.А., Фукс А.Р., 1995). В одном из первых популяционных изысканий с участием больных ИСАГ Cardiovascular Health Study (CHS, 1989-1999 гг.) была найдена тесная взаимосвязь изолированной систолической гипертензии с диастолической дисфункцией миокарда (Psaty В.М., 1992).

Результаты прямых сравнительных исследований диастолической дисфункции ЛЖ при ИСАГ и СДАГ оказались неоднозначными. Частота ее обнаружения у больных ИСАГ была закономерно высокой (98,5%), но не отличалась от таковой при СДАГ (Носов В.П., 2004). При этом не найдено различий в параметрах диастолической функции ЛЖ. В то же время Т. Sumimoto и соавт. (1993) выявили удлинение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) при ИСАГ, что свидетельствовало о более тяжелом нарушении релаксации ЛЖ. Этот факт нашел свое отражение и в результатах наших исследований: по сравнению со СДАГ время замедления пиковой скорости раннего наполнения (DT) при ИСАГ было удлинено (170,0 и 191,0 мс, соответственно; $P=0,02$), а частота обнаружения диастолической дисфункции ЛЖ оказалась выше (25,3% и 41,2%, $P \chi^2=0,02$; табл. 9). Следует однако заметить, критерии IVRT и DT находятся в обратной зависимости от ЧСС, которая достоверно преобладала при СДАГ. Кроме того мы не обнаружили корреляционной взаимосвязи ПД с признаками диастолической дисфункции. Поэтому однозначно утверждать о преобладании диастолической дисфункции миокарда при ИСАГ, по нашему мнению, не представляется возможным.

При анализе литературных данных складывается впечатление о незначительном влиянии ИСАГ на систолическую функцию сердца. Примером тому могут служить сведения об отсутствии различий фракции выброса (ФВ) ЛЖ при ИСАГ и СДАГ (Pearson А.С., 1991; Pini R., 2001). По сравне-

нию со здоровыми лицами, у пациентов с ИСАГ значения ФВ также оказались сопоставимыми (Dart A.M., 1993). Вряд ли можно с этим согласиться, учитывая выявленное нами снижение фракций выброса и укорочения волокон миокарда, а также минутного объема сердца при изолированном повышении САД у больных АГ пожилого и старческого возраста (табл. 9). Кроме того, среднесуточное ПД у пациентов с низкой ФВ и дилатацией ЛЖ статистически значимо преобладало (рис. 20)

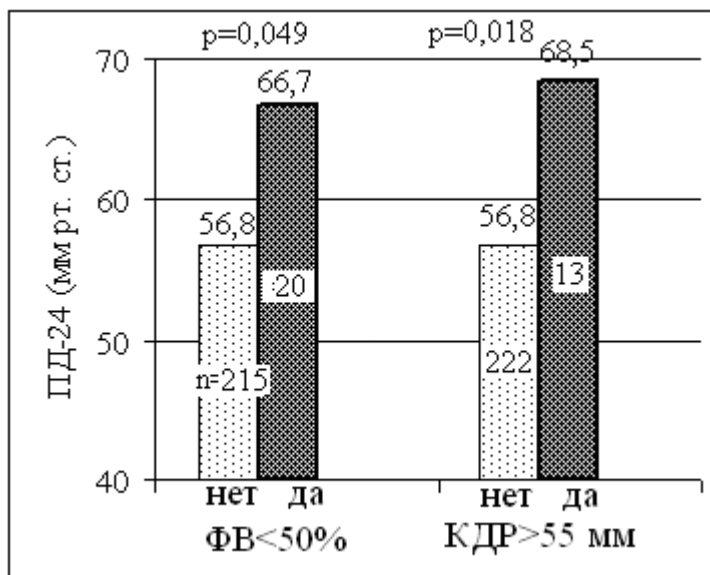


Рисунок 20. Среднесуточное ПД при систолической дисфункции миокарда

Связь ИСАГ с систолической дисфункцией ЛЖ подтвердил и логистический регрессионный анализ: среднесуточное ПД явилось независимым маркером бессимптомного увеличения КДР > 55 мм. При этом риск развития дилатации ЛЖ достоверно увеличивался при ПД-24 \geq 60 мм рт. ст. (табл. 12).

Таблица 12

Риск дилатации левого желудочка при различных уровнях среднесуточного ПД

ПД-24	КДР > 55 мм n=13	
	ОШ	ДИ
≥ 50 мм рт. ст., n=197	1,75	0,37 8,25
≥ 55 мм рт. ст., n=150	2,53	0,67 9,59
≥ 60 мм рт. ст., n=108	3,38	1,00 11,44
≥ 65 мм рт. ст., n=67	5,30	1,64 17,12
≥ 70 мм рт. ст., n=41	5,23	1,63 16,78
≥ 75 мм рт. ст., n=23	5,31	1,46 19,29

Наконец, в эксперименте было установлено, что при ИСАГ нарастает миокардиальный систолический стресс – ранний предиктор систолической дисфункции миокарда (Ohtsuka S., 1996).

Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность при ИСАГ. Впервые важность ПД в оценке коронарного риска у больных АГ была продемонстрирована при анализе данных Фремингемского исследования. Оказалось, что при одном и том же значении САД в диапазоне 110-170 мм рт. ст. риск ИБС значительно возрастал при уровне ПД, превышающем 59-63 мм рт. ст. (рис. 21) (Franklin S.S., 1999; Kannel W.B., 2000).

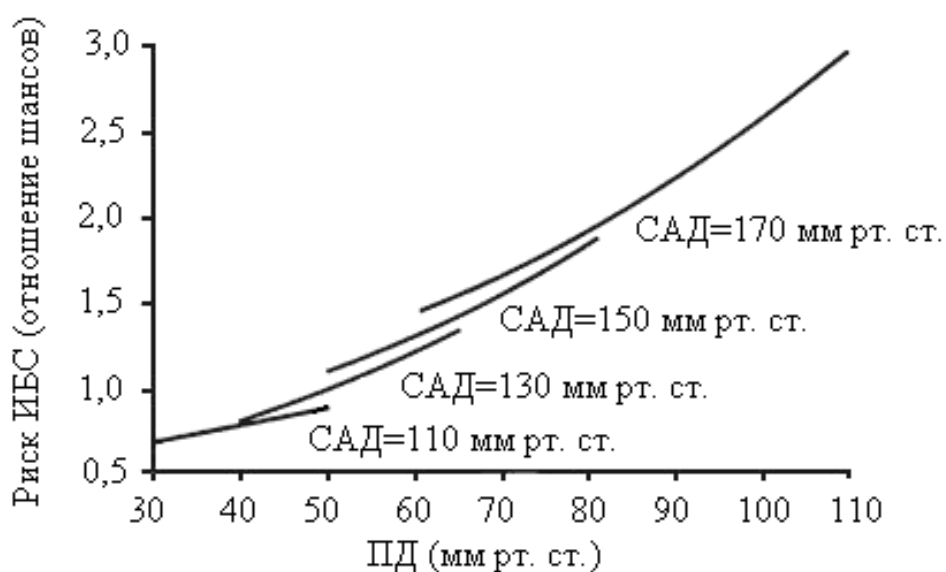


Рисунок 21. Риск ИБС в зависимости от уровней систолического и пульсового АД (по результатам Фремингемского исследования)

По-видимому, это связано с особенностями коронарного кровоснабжения при ИСАГ. Увеличение жесткости крупных сосудов, повышение СРПВ и более раннее отражение пульсовой волны вызывают повышение САД в аорте. Соответственно, увеличиваются постнагрузка и потребность миокарда в кислороде. Одновременное снижение ДАД в аорте сопровождается нарушением коронарной перфузии и уменьшением коронарного резерва. Из-за ригидности сосудистой стенки снижается раздражимость механорецепторов в момент систолы, что способствует уменьшению высвобождения окиси азота. Наконец, рост пульсирующего напряжения стенки аорты в систолу напрямую повреждает эндотелий сосудов. Все это приводит к эндотелиальной дисфункции, утяжелению коронарного атеросклероза, увеличению риска его дестабилизации.

Несмотря на очевидные особенности патогенеза коронарного атеросклероза при повышении ПД, анализ литературы не выявил характерных отличий клинических проявлений и течения ИБС у больных ИСАГ. Данные о распространенности ИБС при этом варианте АГ варьируют в широких пределах от 7% (Pini R., 2001) до 77% (Комиссаренко И.А., 2001), но сопоставимы с аналогичным показателем при СДАГ. Кроме того, в ряде исследований информация о вкладе систолического и пульсового АД в развитие ИБС не подтвердилась (Weijenberg M.P., 1996; Vaccarino V., 2001), а L.A. Simons (1995) обнаружил такую взаимосвязь только у женщин. По нашим данным частота обнаружения и выраженность ИБС в исследованных подгруппах ИСАГ и СДАГ оказалась одинаковой (табл. 9). Не выявлено и ассоциации высокого ПД с наличием ИБС.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали самостоятельную роль ПД в прогнозе развития клинически значимой ХСН. Впервые этот факт был зафиксирован при изучении Фремингемской когорты (Kannel W.B., 1980). Более поздний анализ результатов выявил равное по силе предсказательное значение САД и ПД: относительный риск застойной сердечной недостаточности составлял 1,56 и 1,55, соответственно (Haider A.W., 2003). В исследовании SHEP прирост ПД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождался 32% увеличением риска ХСН (Vaccarino V., 2001). По данным того же автора среди неорганизованной популяции аналогичный прирост ПД увеличивал вероятность развития заболевания на 14%. В обоих случаях предсказательное значение ПД было выше, чем САД и ДАД.

Так как повышенное ПД является отличительной особенностью ИСАГ, а частота и выраженность бессимптомной дисфункции миокарда при данном типе АГ преобладали, можно было предполагать о бóльшей тяжести ХСН у больных с изолированным повышением САД. Однако немногочисленные данные свидетельствуют об обратном. Относительный риск развития ХСН был достоверно более низким при изолированной диастолической АГ, но не различался при ИСАГ и СДАГ (2,0 и 2,1 у мужчин; 1,5 и 1,6 у женщин, соответственно) (Kannel W.B., 2000). Частота обнаружения ХСН при ИСАГ составляла, в разных наблюдениях, от 2,3% до 64% (Vaccarino V., 2001; Вихман Е.А., 2005). Среди 1002 больных АГ старше 80 лет китайской популяции (Li Y.-F., 2006) ХСН диагностировалась в два раза чаще при

СДАГ, чем при ИСАГ (в 8,6% и 4,6%, соответственно). Кроме того, комбинированная АГ сопровождалась более высоким функциональным классом ХСН (Вихман Е.А., 2005). Проведенный нами сравнительный анализ не выявил различий в пройденной больными ИСАГ и СДАГ дистанции шестиминутной ходьбы. При этом у пациентов с ИСАГ была снижена работоспособность при выполнении теста (табл. 9). Однако последнее, скорее, связано с меньшим весом пациентов в подгруппе.

Причиной такого несоответствия результатов эпидемиологических и клинических изысканий могут быть особенности дизайна поперечного одномоментного исследования, где ассоциированные клинические состояния выявляются постфактум, часто по прошествии длительного времени с момента первичной диагностики, а случаи тяжелых проявлений болезни являются критерием исключения. Очевидно, что пациенты с уже установленной ИБС и ХСН чаще используют медикаментозную терапию. Это приводит к лучшему контролю АД, а значит, уменьшению силы его взаимосвязи с наличием болезни на момент обследования. Данное предположение подтвердилось и в нашей работе: уровни АД у больных с ИБС и ХСН и в их отсутствие не различались (рис. 22).

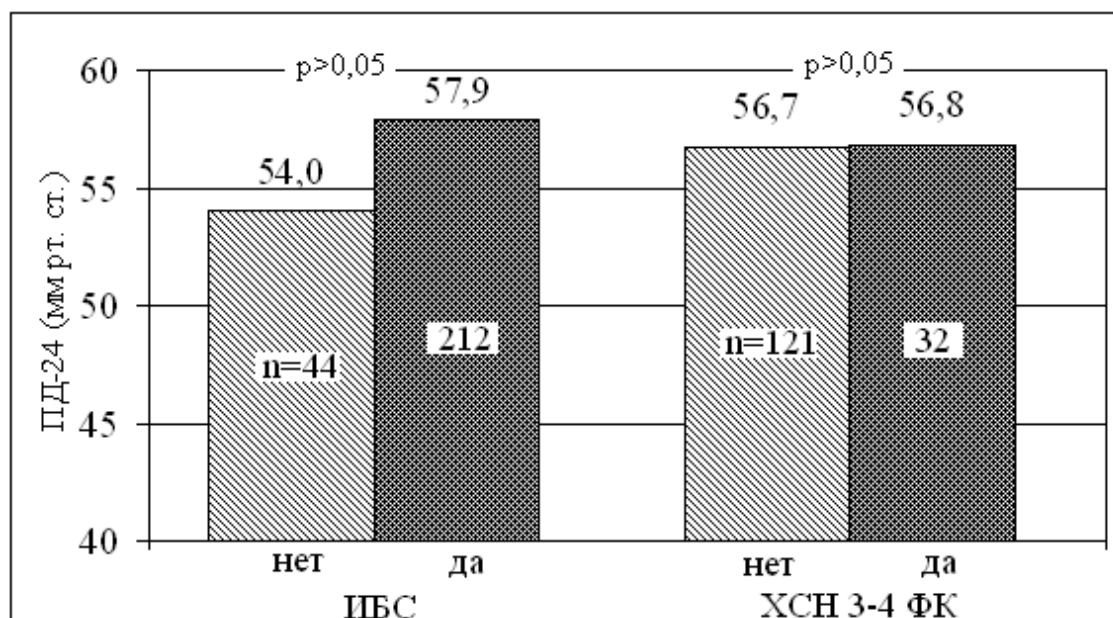


Рисунок 22. Среднесуточное ПД при ИБС и ХСН

Поражение сосудов при ИСАГ

Основными проявлениями поражения сосудов у больных АГ являются эндотелиальная дисфункция (ЭД), сосудистое ремоделирование (утолщение стенки за счет гипертрофии и перераспределения меди, изменение просвета и архитектоники сосудов) и формирование, в конечном итоге, артериосклероза. У пожилых пациентов с АГ, как это было рассмотрено в главе 1, указанные процессы сочетаются с увеличением ригидности аорты и крупных артерий эластического типа и развитием атеросклероза. В данном разделе представлены сведения о морфо-функциональных изменениях сосудов и особенностях их поражения при ИСАГ.

Дисфункция эндотелия при АГ, по мнению большинства авторов, связана с нарушением равновесия синтезируемых эндотелием эндогенных факторов сосудистой релаксации (NO, простаглицин, брадикинин, эндотелий-зависимый поляризующий фактор, натрийуретический пептид типа С) и констрикции (эндотелин-1, простаглицин $F_{2\alpha}$, ангиотензин II, тромбоксан A_2). Ключевая роль в формировании ЭД отводится внутриклеточному оксидантному стрессу. У больных АГ нарушается NO-зависимое расслабление артерий вследствие снижения продукции NO, усиления его деградации, изменения цитоархитектоники сосудов и повреждающего действия напряжения сдвига при повышении АД. Одновременное увеличение синтеза эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций, усиление активности локальной РААС приводят к сосудистому спазму и пролиферации. Это является иницирующим фактором ремоделирования сосудов и раннего развития атеросклероза при АГ.

Причинно-следственные взаимоотношения между изолированным повышением САД и ЭД окончательно не установлены. Тяжесть ЭД прогрессивно увеличивается по мере старения (Taddei S., 2006). Сила взаимосвязи при этом не зависит от уровня АД и степени дислипидемии. Возрастные изменения функции эндотелия, в свою очередь, могут обусловить увеличение жесткости аорты. Следовательно, выраженная ЭД может явиться одной из причин повышения АД, а значит, и развития ИСАГ. Именно этим объясняется уменьшение потокзависимой вазодилатации и одновременное увеличе-

ние СРПВ у больных ИСАГ, по сравнению с лицами без АГ того же возраста (Wallace S.M., 2007). Однако существует и противоположная точка зрения: повышенное АД вызывает ЭД, как это было продемонстрировано в эксперименте с ацетилхолиндуцированной вазодилатацией (Ryan S.M., 1995).

Сравнительное изучение функции эндотелия при ИСАГ и СДАГ проводилось в единичных работах. Так, G.Y. Lip (1999) и P. Marques-Vidal (2003) не выявили различий в маркерах ЭД при ИСАГ и СДАГ. В работе L. Lind (2006) обнаружено снижение стимулированной вазодилатации при ИСАГ и СДАГ, по сравнению с пациентами без АГ. Однако эндотелиальный контроль тонуса сосудов в зависимости от гемодинамического типа АГ не изменялся. В то же время имеются сведения о нарушении ацетилхолинзависимой релаксации при высоком АД (Ryan S.M., 1995).

Анализ собственных данных об эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса показал, что частота обнаружения ЭД у больных АГ по степени эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в окклюзионной манжеточной пробе оказалась высокой - 86,4%, что превышало аналогичный показатель у лиц без АГ (72,4%). Это подтверждает вышеприведенные сведения о тесной взаимосвязи повышенного АД с ЭД и генерализованном ее характере при АГ. Вместе с тем подгруппах ИСАГ и СДАГ выраженность ЭЗВД в не различалась (табл. 13).

Дисфункция эндотелия, определяемая по приросту диаметра плечевой артерии после приема экзогенных нитратов (эндотелий-независимой вазодилатации - ЭНЗВД), выявлена у 56,7% больных АГ. При ИСАГ, установленной по офисному АД, степень ЭНЗВД была меньшей, чем при СДАГ. Данный факт косвенно подтвердился при сравнении медиан АД-24: недостаточный прирост диаметра плечевой артерии на прием 0,5 мг нитроглицерина - <10% - сопровождался достоверным увеличением среднесуточного АД (рис. 23).

Поражение сосудов при ИСАГ и СДАГ

		ИСАГ _{оф} n=150		СДАГ _{оф} n=107		Р	ИСАГ _{смад} n=160		СДАГ _{смад} n=88		Р
ЭЗВД на 90 сек., %	Me ии	1,9	-2 5	3,0	-4 7	0,631	1,9	-3 6	2,4	-1 8	0,420
<i>ЭД по ЭЗВД</i>	% n	87,8	129	84,8	89	0,49	86,5	135	86,2	75	0,94
ЭНЗВД, %	Me ии	7,1	3 13	11,0	5 16	0,002	7,1	3 14	9,4	5 15	0,153
<i>ЭД по ЭНЗВД</i>	% n	64,1	82	46,7	43	0,01	59,0	82	54,1	40	0,49
ТИМ ОСА, мм	Me ии	0,13	0,11 0,17	0,11	0,09 0,15	0,001	0,13	0,11 0,17	0,13	0,10 0,19	0,982
<i>Бляшка ОСА</i>	% n	59,3	86	40,4	44	0,003	53,2	83	47,9	45	0,41
ЛПИ	Me ии	1,00	0,88 1,15	1,07	0,95 1,19	0,067	1,01	0,93 1,14	1,07	0,89 1,21	0,324
<i>АСНК</i>	% n	27,9	39	17,0	17	0,049	23,1	34	25,0	21	0,74
<i>ЦВБ</i>	% n	9,3	14	13,5	15	0,28	10,6	17	11,2	11	0,88

Примечание: ЭЗВД и ЭНЗВД – эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация; ЭД – дисфункция эндотелия; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; АСНК – атеросклероз сосудов нижних конечностей диагностировали при ЛПИ<0,9; ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь – диагностировали при указании на ишемические инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе.

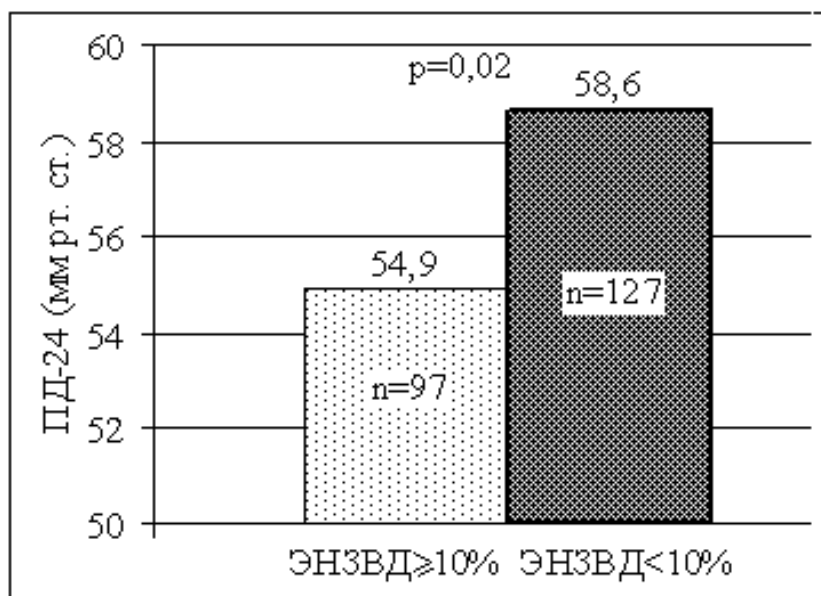


Рисунок 23. Среднесуточное ПД при ЭД

Снижение чувствительности к экзогенным нитратам, помимо прироста ПД, сопровождалось увеличением других параметров сосудистой жесткости – каротидно-феморальной и каротидно-радиальной СРПВ (рис. 24).

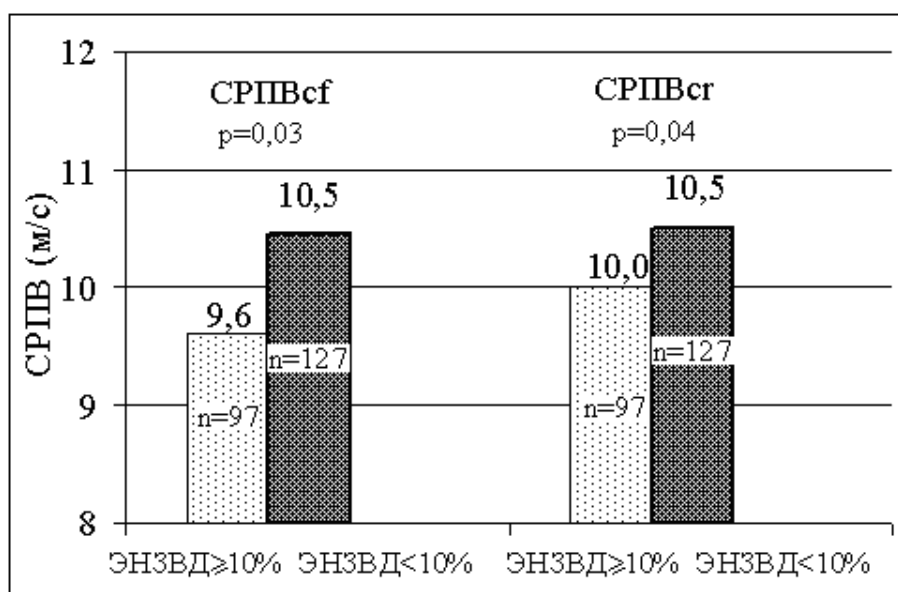


Рисунок 24. Каротидно-феморальная (СРПВcf) и каротидно-радиальная (cr) СРПВ при ЭД

Соответственно, при высокой жесткости аорты (СРПВcf > 12,0 м/с) частота обнаружения ЭД по ЭНЗВД (n=40, 70,2%) была выше, чем при нормальной СРПВcf (n=84, 52,8%, P по χ^2 0,023).

Наличие ЭД по степени ЭЗВД не было связано с ПД, но слабо коррелировало с индексом ААСИ ($r = -0,14$, $P = 0,022$). Эта зависимость проиллюстрирована на рис. 25.

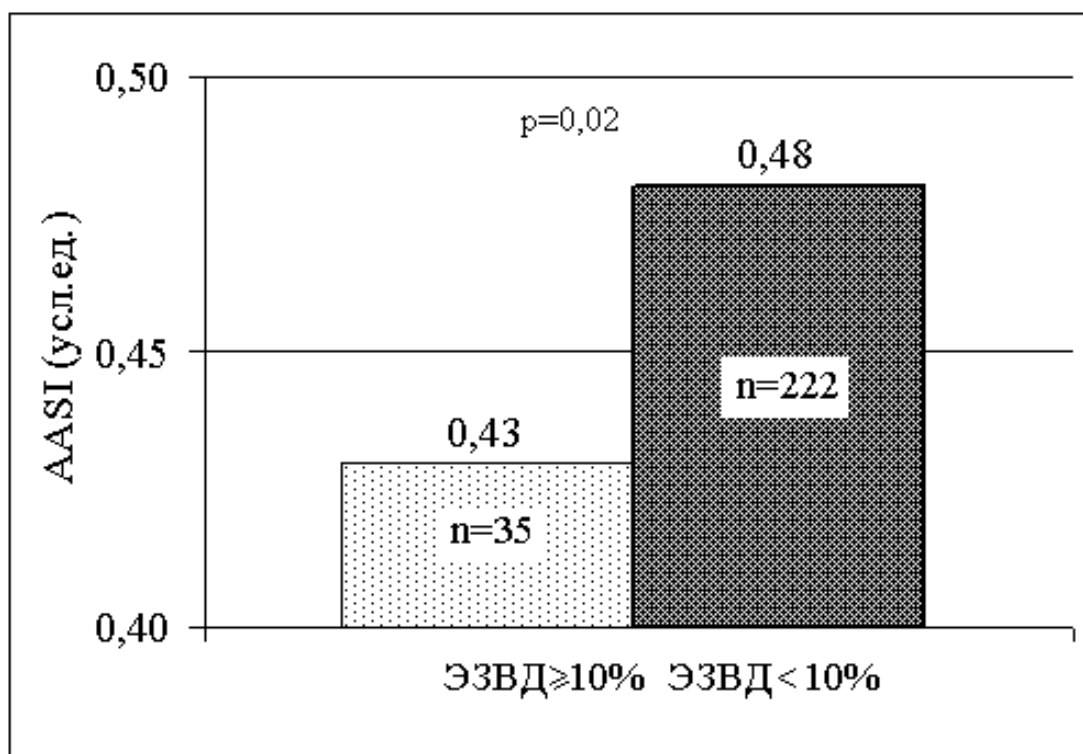
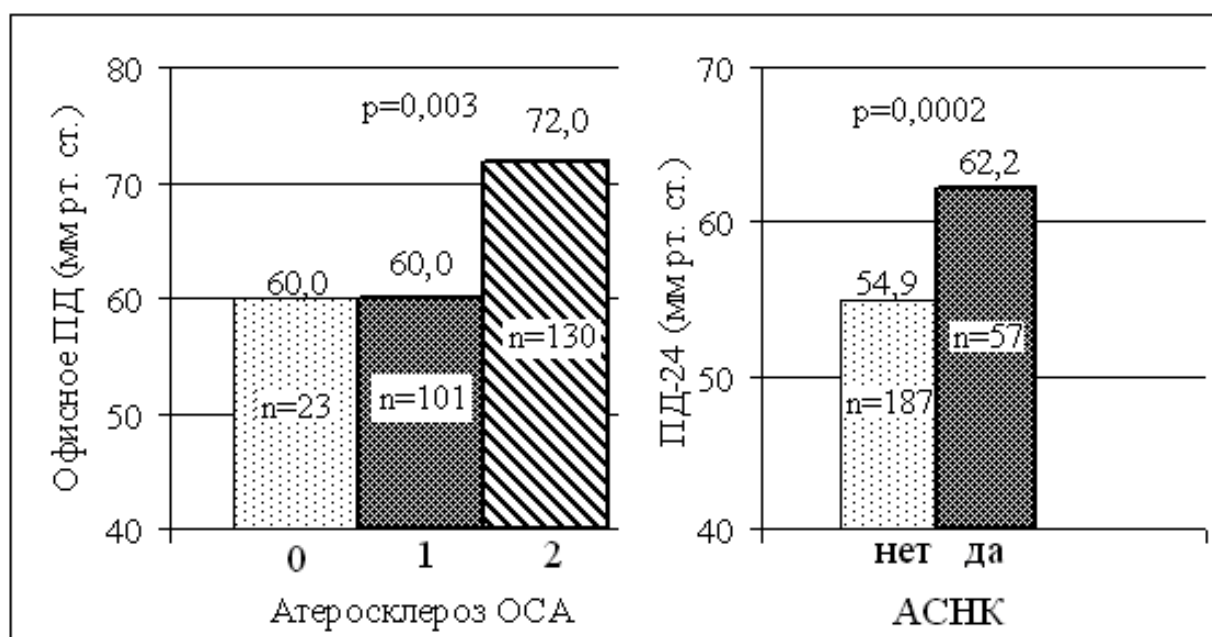


Рисунок 25. Индекс ААСИ при эндотелиальной дисфункции

Итак, приведенные выше факты позволяют сделать вывод о повышении сосудистой жесткости у больных с дисфункцией эндотелия. Важно подчеркнуть, что это касалось как магистральных, так и периферических сосудов. Вместе с тем, проведенный нами пошаговый логистический регрессионный анализ не подтвердил преимущества сосудистой жесткости как независимого предиктора ЭД перед «традиционными» факторами ее развития: ЭД по пробе с ЭЗВД была ассоциирована со средненочным САД, офисным ДАД, возрастом и низким уровнем ХС ЛПВП. По-видимому, это связано с системным характером ЭД в силу старческого возраста, длительного течения АГ и наличия атеросклероза у большинства пациентов данной выборки. В таких условиях дополнительное влияние повышенной ригидности сосудистой стенки может утрачивать свою значимость.

Патогенетические взаимосвязи сосудистой жесткости и атеросклеротического процесса обсуждались нами в главе 1. Здесь приведем результаты сравнительного анализа распространенности и выраженности атеросклероза

при ИСАГ и СДАГ. Как показано в табл. 13, у больных ИСАГ, диагностированной по общепринятым критериям, преобладали толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, частота обнаружения атеросклеротической бляшки и доля пациентов с клинически значимым снижением лодыжечно-плечевого индекса ($<0,9$), что указывает на большую выраженность атеросклеротического процесса при изолированном повышении САД. Этот факт подтвердился при оценке уровня ПД при наличии и в отсутствие признаков атеросклероза (рис. 26).



ОСА – общая сонная артерия, АСНК – атеросклероз сосудов нижних конечностей; 0 – нормальная толщина комплекса интима-медиа, 1 – утолщение комплекса интима-медиа $\geq 0,9$ мм, 2 – комплекс интима-медиа $\geq 1,3$ мм (атеросклеротическая бляшка)

Рисунок 26. Офисное (слева) и среднесуточное ПД (справа) при атеросклерозе сосудов

Как видно на представленных гистограммах, атеросклероз общей сонной и периферических артерий был сопряжен с повышенным уровнем ПД. По результатам логистического регрессионного анализа независимыми факторами, ассоциированными с наличием бляшки общей сонной артерии, явились офисное ПД, возраст и уровень ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л. Атеросклероз сосудов нижних конечностей (АСНК) был ассоциирован с уровнем ПД-24, возрастом, курением и «стажем» АГ. Уровни ПД, связанные с наибольшим

риском атеросклероза сонной и периферических артерий представлены в табл. 14.

Таблица 14

Риск развития атеросклероза при различных уровнях ПД

Офисное ПД мм рт. ст.	Бляшка ОСА n=130		ПД-24 мм рт. ст.	АСНК n=57	
	ОШ	ДИ		ОШ	ДИ
≥50, n=220	1,71	0,85 3,42	≥40, n=238	1,23	0,13 11,50
≥55, n=184	2,22	1,27 3,89	≥45, n=229	4,87	1,11 21,45
≥60, n=173	2,57	1,49 4,44	≥50, n=197	4,25	1,6 11,34
≥65, n=131	2,29	1,38 3,81	≥55, n=150	4,80	2,27 10,15
≥70, n=123	2,31	1,39 3,85	≥60, n=108	2,27	1,24 4,18
≥75, n=87	2,68	1,54 4,64	≥65, n=67	2,13	1,11 4,07
≥80, n=74	2,66	1,49 4,75	≥70, n=41	2,09	0,97 4,50
≥85, n=36	2,33	1,08 5,02	≥75, n=23	1,86	0,70 4,97

Как следует из таблицы, значимое увеличение шансов развития атеросклеротической бляшки на общей сонной артерии возникало при уровне офисного ПД 55 мм рт. ст. и выше. Наибольший риск развития АСНК был ассоциирован с ПД-24 в диапазоне 45-55 мм рт. ст.

Несмотря на ассоциацию ПД и атеросклероза общей сонной артерии нами не обнаружено явной связи ПД и мозговых инсультов в анамнезе, а также различий в их частоте при ИСАГ и СДАГ. При использовании нейровизуализирующих методов частота и выраженность признаков гипертонической энцефалопатии при ИСАГ и СДАГ также были сопоставимы (Поворинская Т.Э., 2000). Между тем, в ряде проспективных наблюдений связь высокого ПД и мозговых инсультов была убедительно доказана (Nielsen W.B., 1995; Qureshi A.I., 2002), что не позволяет полностью отрицать роль ИСАГ в прогрессировании ЦВБ. Косвенно это подтверждается в исследованиях В.Ф. Мордовина, Г.Н. Семке и Н.Л. Афанасьевой (2006), где продемонстрировано определяющее значение САД в формировании структурных изменений мозга при АГ. По-видимому, как и в случаях с ИБС и симптомной ХСН, уровень ПД может служить достаточно точным предиктором риска, но не является маркером уже имеющегося ассоциированного клинического состояния.

Поражение почек при ИСАГ

АГ наряду с диабетической нефропатией и гломерулонефритами является одной из ведущих причин ХПН. Несмотря на успехи в снижении смертности от ИБС и мозговых инсультов частота развития терминальной ХПН у больных АГ продолжает увеличиваться. Данные о распространенности гипертонической нефропатии весьма немногочисленны. Частота ХПН по уровню креатинина сыворотки, по данным различных авторов, составляла от 7,6 до 15% больных АГ (Rostand S.G., 1989; Segura J., 2001). Необратимое ухудшение функции почек регистрировалось у одного из 2200-6000 больных АГ (Мухин А.Н., Фомин В.В., 2005). Мы изучили частоту обнаружения признаков почечной дисфункции среди пациентов АГ пожилого и старческого возраста по критериям стратификации риска АГ (ESH, 2007; табл. 15).

Таблица 15

Почечная дисфункция у больных АГ (n=260)

Параметр	%
Почечная недостаточность*	4,8
Легкая гиперкреатининемия**	13,9
Микроальбуминурия [#]	18,9
СКФ<60 мл/мин (по MDRD)	42,9
СКФ<60 мл/мин (по Cockcroft-Gault)	51,2

* - креатинин сыворотки >133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин;

** - креатинин сыворотки крови 115 - 133 мкмоль/л у мужчин или 107 - 124 мкмоль/л у женщин;

[#] - отношение альбумин/креатинин утренней порции мочи в пределах 2,5-25,0 мг/ммоль для мужчин или 3,5-25,0 мг/ммоль для женщин

Как видно, наиболее чувствительным маркером поражения почек у лиц с АГ старшего возраста является умеренное снижение СКФ. Становится очевидным, что, как минимум, у половины пожилых пациентов с АГ имеется хроническая болезнь почек. Этот факт обосновывает необходимость тщательной оценки почечной функции у данной категории больных с обязательным расчетом СКФ.

Морфологической основой гипертонического поражения почек является нефроангиосклероз (рис. 27).

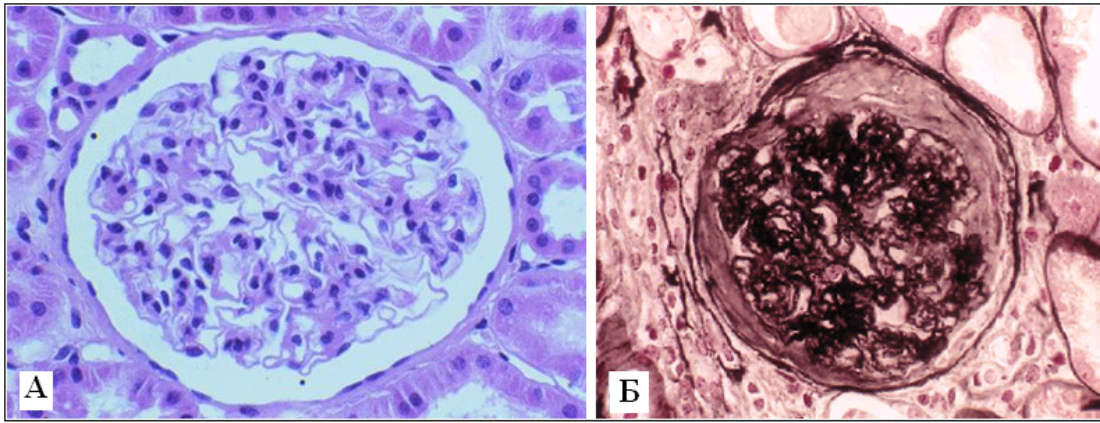


Рисунок 27. Нормальное строение почечного клубочка (А) и гипертонический гломерулосклероз (Б). Увеличение 400 (из Marcantoni С., 2002).

Начальным звеном его развития считается дисфункция эндотелия клубочков вследствие роста внутриклубочкового давления, вызванного высоким системным АД. Это неизбежно приводит к стойкой гиперfiltrации и повышению проницаемости гломерулярного фильтра, клиническим признаком которой является микроальбуминурия (МАУ). С одной стороны, МАУ представляет собой наиболее ранний и достоверный маркер гипертонической нефропатии, с другой – свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений АГ (Jones С.А., 2002).

К важнейшим механизмам развития гипертонического гломерулосклероза относится активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее медиатора ангиотензина II. Под его влиянием возникает спазм выносящей артериолы, что вызывает дальнейший рост внутриклубочкового давления, усугубляется дисфункция эндотелия, значительно усиливается синтез внеклеточного матрикса, нарастает пролиферация макрофагов, фибробластов и эпителия проксимальных канальцев. Таким образом, параллельно с гломерулосклерозом (а значит, снижением клубочковой фильтрации) формируется тубулоинтерстициальный фиброз, проявлением которого является нарушение концентрационной функции почек.

Особенностью АГ в пожилом и старческом возрасте является нередкое ее сочетание с клинически значимым атеросклерозом почечных артерий – ишемической болезнью почек (Мухин Н.А., 2004). Поражение ткани почек в данном случае обусловлено хронической ишемией клубочков и тубулоинтерстиция, что активизирует локальную почечную ренин-ангиотензин-

альдостероновую систему, усиливает атрофические и склеротические изменения.

Важность своевременного выявления почечной дисфункции у больных ИСАГ убедительно продемонстрирована в исследовании Syst-Eur (1997). Результаты испытания показали, что минимальная гиперкреатининемия и МАУ являются чувствительными индикаторами повышенного риска у больных ИСАГ, увеличивая вероятность сердечно-сосудистой и общей смертности, соответственно, в 2,0 и 1,96 раза (De Leeuw P.W., 2002). Вместе с тем, особенностям почечной дисфункции при ИСАГ посвящено ограниченное количество работ. В табл. 16 суммированы результаты проведенного нами сравнительного анализа поражения почек при ИСАГ и СДАГ.

Оказалось, что почечная дисфункция нередко встречается при ИСАГ. Обращает на себя внимание бóльшая распространенность почечной дисфункции по клиренсу креатинина в подгруппе ИСАГ – 59,3%, по сравнению со СДАГ (40,8%). При этом у больных ИСАГ, по сравнению со СДАГ, выявлен меньший уровень СКФ по Cockcroft-Gault. Наши данные о сниженном клиренсе креатинина при ИСАГ совпали с результатами И.А. Комиссаренко (2004).

Частота выявления МАУ при ИСАГ по нашим данным составила 20%. Это, в целом, соответствовало литературным сведениям, согласно которым распространенность МАУ при эссенциальной АГ колеблется от 5,8 до 42% (Преображенский Д.В., 2000; Гринштейн Ю.И., 2003; Кузьмин О.Б., 2004), однако в три раза превышало аналогичный показатель при впервые выявленной ИСАГ (6,4% из 172 обследованных) (Cirillo M., 2000). Различия в частоте выявления МАУ можно связать с более длительным «стажем» АГ в изученной нами выборке. Степень альбуминурии (отношение альбумин/креатинин мочи) при ИСАГ по критериям СМАД, было выше, чем при СДАГ. В единственном ранее опубликованном сравнительном исследовании экскреция альбумина при ИСАГ и СДАГ не различалась (Cirillo M., 2000). Разногласие с нашими сведениями о преобладании МАУ при ИСАГ можно объяснить меньшим возрастом пациентов в цитируемой работе (до 64 лет), тогда как в обследованной нами выборке наибольшие расхождения уровней альбумин/креатинин мочи и СКФ отмечены у больных старше 80 лет (рис. 28).

Таблица 16

Поражение почек при ИСАГ и СДАГ

		ИСАГ _{оф} n=150		СДАГ _{оф} n=107		Р	ИСАГ _{смад} n=160		СДАГ _{смад} n=88		Р	
Дисфункция почек												
Кр, мкмоль/л	Me ии	91,0	79 104	94,0	75 107	0,616	93,0	78 106	90,0	76 105	0,505	
<i>Кр >114 мкмоль/л у мужчин или >106 мкмоль/л для женщин</i>	% n	8,9	21	5,9	14	0,97	10,6	24	4,9	11	0,59	
СКФ по MDRD мл/мин/1,73 м ²	Me ии	62,8	54 76	62,1	52 73	0,340	62,0	53 74	61,9	54 75	0,612	
СКФ по Cockcroft-Gault, мл/мин	Me ии	55,1	48 67	63,4	51 82	0,003	54,9	47 69	60,8	51 76	0,016	
<i>СКФ по MDRD < 60 мл/мин/1,73 м²</i>	% n	40,7	59	46,6	48	0,35	45,8	71	41,0	34	0,47	
<i>СКФ по Cocr.<60 мл/мин</i>	% n	59,3	86	40,8	42	0,004	58,3	91	45,8	38	0,06	
А/Кр, мг/ммоль	Me ии	0,90	0,2 2,4	0,80	0,3 2,4	0,966	1,15	0,3 2,7	0,50	0,2 1,6	0,023	
МАУ	% n	19,8	25	17,6	15	0,69	20,5	27	12,3	9	0,14	
Почечная недостаточность												
<i>Кр >133 мкмоль/л у мужчин или >124 мкмоль/л у женщин</i>	% n	1,6	4	3,2	8	0,07*	3,8	9	1,3	3	0,35*	

Примечание: Кр – креатинин сыворотки крови; А/Кр – отношение альбумин/креатинин утренней порции мочи

* - достоверность Р по точному критерию Фишера

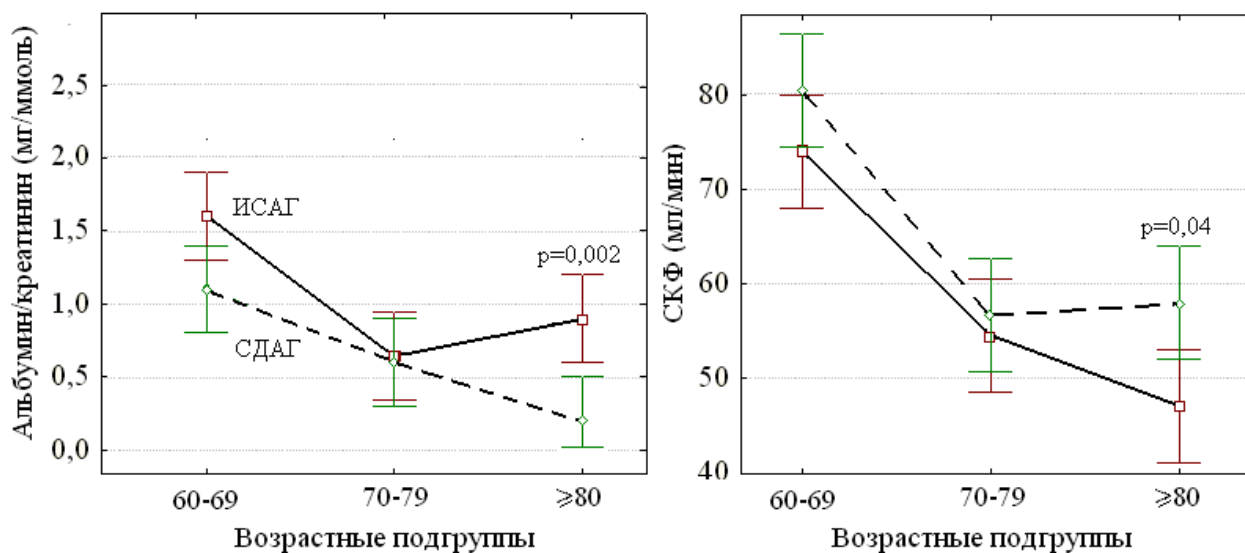


Рисунок 28. Возрастная динамика отношения альбумин/креатинин мочи и СКФ при ИСАГ (сплошная линия) и СДАГ (прерывистая линия)

Гиперазотемия диагностировалась значительно реже - у 14,4% больных ИСАГ по критериям СМАД, что подтверждает результаты исследования Syst-Eur, где уровень креатинина сыворотки $\geq 101,2$ мкмоль/л выявлен у 20,0% больных ИСАГ (De Leeuw P.W., 2002). Однако при ИСАГ и СДАГ степень креатининемии не различалась (табл. 16).

Учитывая вышеприведенные факты о бóльшей выраженности почечной дисфункции при ИСАГ, уместно поставить вопрос о возможной взаимосвязи почечной функции и сосудистой жесткости при АГ. На сегодняшний день получены доказательства прогностического значения пульсового АД как одного из критериев жесткости аорты в ХПН. Так, офисные ПД и САД явились ранними и независимыми предикторами терминальной ХПН у больных АГ: ПД > 56 мм рт. ст. увеличивало риск почечной недостаточности в 2,6 раза, САД > 150 мм рт. ст. – в 3,0 раза. Высокое офисное ДАД (> 96 мм рт. ст.) в меньшей степени повышало риск ХПН (в 1,9 раза) и не имело самостоятельной прогностической значимости (Perry H.M., 1995). Среди общей популяции Испании найдены ассоциации ПД с хронической болезнью почек и МАУ, хотя предсказательное значение имел также любой факт наличия АГ (Otero A., 2005). Аналогичные результаты о взаимосвязях высокого ПД и МАУ получены у больных с впервые выявленной АГ (Cirillo M., 2000). Между тем в публикации J. Redon (1994) продемонстрировано одинаковое значение САД и ДАД в развитии почечной дисфункции.

Как показали результаты собственного исследования, независимым маркером снижения СКФ < 60 мл/мин у больных АГ пожилого и старческого возраста явилось офисное ПД наряду с низким уровнем ДАД и отношением альбумин/креатинин. При этом впервые было установлено, что отношение шансов события увеличивалось втрое при уровне ПД ≥ 85 мм рт. ст. (табл. 17).

Таблица 17

Риск развития низкого клиренса креатинина при различных уровнях офисного ПД

Офисное ПД	СКФ по Cockcroft-Gault < 60 мл/мин		
	ОШ	ДИ	
≥ 50 мм рт. ст., $n=220$	1,26	0,63	2,51
≥ 55 мм рт. ст., $n=184$	1,23	0,71	2,13
≥ 60 мм рт. ст., $n=173$	1,27	0,75	2,15
≥ 65 мм рт. ст., $n=131$	1,39	0,85	2,30
≥ 70 мм рт. ст., $n=123$	1,32	0,80	2,17
≥ 75 мм рт. ст., $n=87$	1,30	0,77	2,22
≥ 80 мм рт. ст., $n=74$	1,41	0,80	2,47
≥ 85 мм рт. ст., $n=36$	3,07	1,36	6,94

Неожиданным оказалось отсутствие взаимосвязи ПД с уровнем креатинина сыворотки. Это не согласуется с вышеуказанными данными о прогностическом значении ПД в развитии терминальной ХПН при АГ. Таким образом, если умеренное снижение функции почек по СКФ ассоциировано с высоким ПД, то при явной почечной недостаточности с гиперкреатининемией такая взаимосвязь ослабевала. Можно предположить, что на данном этапе гипертонической нефропатии вовлекаются почечные механизмы поддержания высокого АД, которые касаются, прежде всего, диастолической АГ. Это может приводить к стабилизации и даже снижению ПД.

Дополнительные доказательства взаимосвязи жесткости аорты и гипертонической нефропатии получены при анализе корреляций каротидно-феморальной СРПВ и ААСИ с почечными параметрами: по мере роста индекса ААСИ снижалась СКФ ($r=-0,16$, $P=0,01$), а гиперкреатининемия была сопряжена с повышенной СРПВ ($r=+0,14$, $P=0,03$). Аналогичные результаты недавно опубликованы зарубежными авторами, однако они касались общей популяции или впервые выявленной АГ (Hermans M.M., 2007; Mulè G.,

2008). Как следует из наших данных, риск поражения почек при повышении жесткости аорты сохраняется несмотря на длительное течение заболевания и получаемую гипотензивную терапию.

Мы не обнаружили в литературе сведений о взаимоотношениях жесткости аорты и почечной дисфункции у больных ИСАГ. Анализ корреляций Спирмена в обследованной выборке показал, что сила взаимосвязи каротидно-фemorальной СРПВ с гиперкреатининемией, СКФ и экскрецией альбумина при изолированном повышении САД значительно больше, чем в общей группе и в подгруппе СДАГ. Можно утверждать, что при ИСАГ почечная дисфункция детерминирована жесткостью аорты в виде повышенной СРПВ (табл. 18).

Таблица 18

Корреляции жесткости аорты с признаками почечной дисфункции

Параметр 1	Параметр 2	Коэффициент корреляции r	
		ИСАГ _{смад}	СДАГ _{смад}
СРПВ _{сф} >12 м/с	Гиперкреатининемия	+0,20*	+0,01
	Альбумин/креатинин, мг/ммоль	+0,19*	-0,19
	СКФ, мл/мин	-0,19*	+0,20

Примечание: * - достоверность $P < 0,05$ для коэффициента корреляции r; рассмотрены все случаи повышения креатинина сыворотки >114 мкмоль/л у мужчин и >106 у женщин ($n=47$, 18,7%).

Какова же причина прогрессирования гипертонической нефропатии при изолированном повышении САД? Почечная гемодинамика при ИСАГ ранее не изучалась. При эссенциальной гипертонии она характеризуется постгломерулярной вазоконстрикцией и снижением тонуса приносящей артерии. Если допустить, что при ИСАГ происходят аналогичные сдвиги, то повышенное системное САД и ПД в этих условиях передаются на клубочковый аппарат почки. Это вызывает гиперфльтрацию и потерю альбумина с мочой. Следует также иметь в виду, что у пожилых пациентов внутриклубочковое давление нарастает в гораздо большей степени в связи с инволютивным снижением массы действующих нефронов.

Все эти факты и наблюдения, посвященные проблеме поражения почек при ИСАГ, позволяют сформулировать следующие выводы:

Наиболее чувствительным маркером поражения почек у пожилых пациентов с АГ является умеренное снижение СКФ.

ИСАГ характеризуется большей, чем при СДАГ, выраженностью почечной дисфункции в виде снижения СКФ и увеличения степени альбуминурии.

Жесткость аорты, оцениваемая по уровню ПД, СРПВ и индексу ААSI взаимосвязана с поражением почек. Сила взаимосвязи наиболее выражена при ИСАГ.

Гипертоническая ангиоретинопатия при ИСАГ

Ретинальные микрососудистые нарушения не только характеризуют состояние сетчатки глаза как органа-мишени АГ, но и являются предиктором развития стойкой АГ и сердечно-сосудистых осложнений. Это обуславливает повышенный интерес исследователей к проблеме гипертонической ангиоретинопатии.

К особенностям ретинального кровообращения можно отнести следующие:

- центральная артерия сетчатки имеет строение, типичное для артерий среднего калибра. Единственным коллектором крови как для сетчатки, так и для диска зрительного нерва является центральная вена сетчатки.
- внутри глаза центральная артерия сетчатки многократно делится дихотомически. Начиная со второй бифуркации ветви артерии превращаются в артериолы.
- постоянство ретинального кровотока обеспечивается системой сосудистой ауторегуляции, свойственной для мозговых артерий.

Таким образом, сетчатка глаза является уникальной структурой организма, где микрососуды (а значит, и процесс их ремоделирования) доступны прямому осмотру. Важным является и то, что центральная артерия сетчатки принадлежит к бассейну внутренней сонной артерии и может отражать состояние внутримозгового кровотока.

АГ приводит к гипоксии, дисфункции эндотелия и плазматическому пропитыванию сосудистой стенки артериол глаза с последующим гиалинозом и ангиосклерозом. Офтальмоскопические признаки гипертонической ангиоретинопатии описаны и классифицированы N.H. Keith, H.P. Wagener и M.W. Barker (1939). К первой стадии ретинальных изменений ука-

занные авторы отнесли фокальное и генерализованное сужение артериол, ко второй – артерио-венозные перекресты, к третьей – ретинальные геморрагии и экссудаты, к четвертой – отек диска зрительного нерва. Первая и вторая стадии соответствуют гипертонической ангиопатии, третья и четвертая – ретинопатии, которая в современных руководствах по АГ рассматривается как ассоциированное с АГ клиническое состояние.

Частота гипертонической ретинопатии, по данным T.Y. Wong (2004), составляла 5,3%, что соответствует результатам исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1999) – 5,0% из числа лиц с АГ (Hubbard L.D., 1999). Проведенный нами анализ 143 микрофотографий глазного дна позволил выявить геморрагии в 4,2% и экссудаты в 2,8% случаев. Таким образом, частота обнаружения ретинопатии у больных АГ старше 60 лет составила 7,0%.

Ангиопатия сетчатки при АГ встречается значительно чаще: по разным данным, в 8,4% (Hubbard L.D., 1999), 25,9% (Sharp P.S., 1995), 50% и даже 95% случаев (Нестеров А.П., 2001). Столь разные оценки распространенности этого феномена, в первую очередь, связаны с использованием во многих работах визуального способа определения ретинальных изменений и качественных критериев их оценки. Кроме того, ангиопатия сетчатки, диагностированная при рутинной офтальмоскопии, слабо коррелировала с прогнозом АГ (в отличие от ретинопатии) (Cuspidi C., 2004). Все это явилось причиной исключения данного состояния из современных систем стратификации риска АГ.

В последнее десятилетие в исследовательскую практику стали активно внедряться методы количественной оценки микрососудистых изменений сетчатки. Их принцип основан на компьютерной обработке цифрового изображения глазного дна с использованием прикладных программ. При этом были максимально унифицированы и формализованы подходы к оценке толщины сосуда, соотношения диаметров артериол и венул (Hubbard L.D., 1999). Появились новые количественные параметры ангиоархитектоники сетчатки: показатели извитости сосуда, углы бифуркации, толщина сосуда по отношению к длине сегмента (King L.A., 1996; Witt N., 2006).

Как показали результаты ряда крупных исследований последних лет, количественные характеристики гипертонической ангиопатии, в отличие от качественных, более точно отражали состояние сетчатки глаза как органа-мишени АГ. Большинство работ были посвящены генерализованному сужению артериол, отражающему ремоделирование резистивного звена артери-

ального русла и возникающему на самых ранних этапах прогрессирования АГ. Так, сужение артериол тесно коррелировало с уровнем систолического и среднего гемодинамического АД. Низкое артериоло-венулярное соотношение (a/v) явилось независимым фактором риска развития АГ в ближайшие три года. Артериоларный и венулярный диаметры были связаны с факторами риска и признаками поражения других органов-мишеней АГ – дисфункцией эндотелия, уровнем холестерина сыворотки, толщиной комплекса интима-медиа, наличием атеросклеротической бляшки на сонной артерии, лодыжечно-плечевым индексом и ГЛЖ (Klein R., 2000; Ikram M.K., 2004; Wong T.Y., 2004; Cheung N., 2007). Имеются немногочисленные сведения о значимости ангиопатии сетчатки в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений АГ. По результатам Beaver Dam Eye Study (2004) генерализованное сужение и выпрямление артериол ассоциировалось со смертностью от ИБС и инсультов (Witt N., 2006). Это противоречило результатам испытания ARIC, где степень сужения артериол не была связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью (Klein R., 2000).

Особенности поражения глазного дна при ИСАГ и СДАГ изучались только в отношении ретинопатии, частота которой при данных вариантах АГ не различалась (Lin J.M., 1995). Мы имеем собственный опыт исследования гипертонической ангиопатии сетчатки у больных ИСАГ и СДАГ с использованием современных количественных критериев оценки. С этой целью проводили прямую офтальмоскопию с ретинофотографией на фундус-камере Canon CF-60UV («Canon», Япония). Полученные изображения переводили в цифровой формат. Определяли следующие параметры гипертонической ангиопатии: 1) фокальное сужение артериол; 2) наличие артерио-венозных перекрестов; 3) генерализованное сужение артериол по величине эквивалента центральной артерии сетчатки (CRAE – central retinal artery equivalent) и отношению CRAE к эквиваленту центральной вены сетчатки (CRVE - central retinal vein equivalent) – a/v; 4) угол бифуркации артериол и венул; 5) извитость артериол и венул; 6) среднюю длину сегмента артериол и венул; 7) относительный диаметр артериол и венул. Для расчета количественных показателей применяли методики, разработанные L.D. Hubbard (1999), N.R. Witt (2006) и L.A. King (1996). В табл. 19 указанные параметры представлены для группы больных АГ пожилого и старческого возраста.

Показатели гипертонической ангиопатии у больных АГ

Параметр	n	Me	ИИ	
CRAE, мкм	133	169,0	153,2	186,3
1 квартиль CRAE (суженные артериолы)	34	143,2	134,6	149,4
CRVE, мкм	133	211,7	196,0	233,8
4 квартиль CRVE (расширенные венулы)	33	247,0	238,9	259,2
Отношение CRAE/CRVE (a/v)	133	0,80	0,7	0,9
1 квартиль a/v (генерализованное сужение артериол)	33	0,70	0,67	0,73
Фокальное сужение артериол	20	14,1*		
Артерио-венозные перекресты	30	21,1*		
Угол бифуркации артериол, °	138	74,7	68,6	81,8
Угол бифуркации венул, °	139	74,6	68,9	79,1
Извитость артериол, усл.ед.	141	0,03	0,01	0,04
Извитость венул, усл. ед.	141	0,03	0,01	0,04
Средняя длина сегмента артериол, мкм	141	2962	2512	3593
Средняя длина сегмента венул, мкм	141	3139	2690	3609
Относительный диаметр артериол, усл. ед.	133	35,6	28,9	41,8
Относительный диаметр венул, усл. ед.	133	31,1	25,0	38,1

* - доля в % от общего числа обследованных

Как видно, среди качественных признаков гипертонической ангиопатии преобладающими у пациентов старшего возраста являются артерио-венозные перекресты (в 21,1% случаев). Ниже приводим сравнительную характеристику гипертонической ангиопатии при ИСАГ и СДАГ (табл. 20).

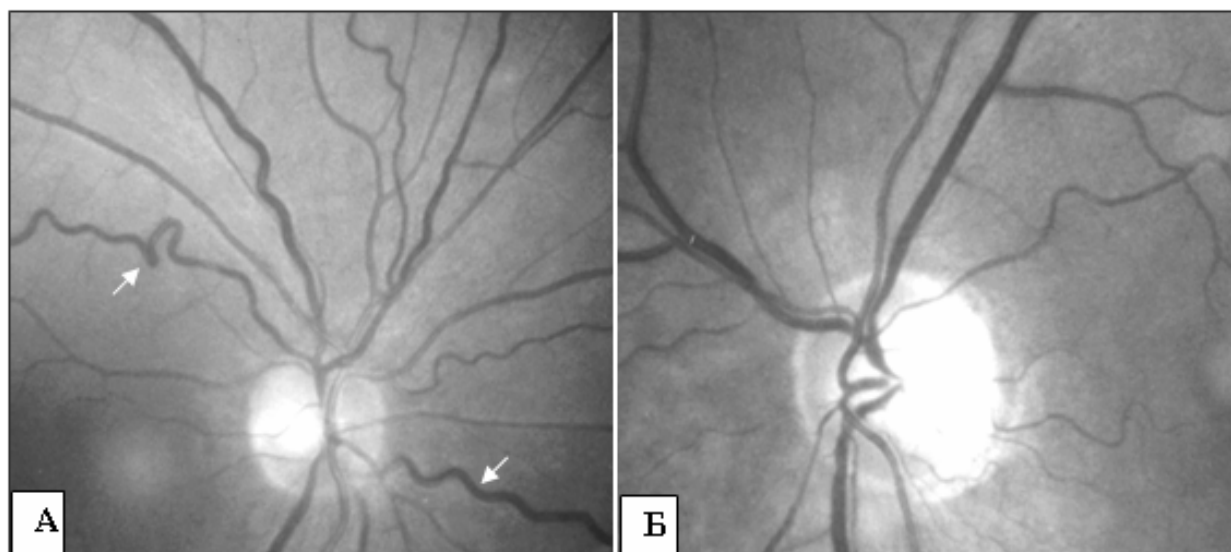
Из таблицы следует, что показатель извитости, средняя длина сегмента и относительный диаметр венул при ИСАГ по предложенным критериям СМАД были больше, чем при СДАГ. Параметры ремоделирования артериол при этом не различались.

Таблица 20

Гипертоническая ангиопатия при ИСАГ и СДАГ

		ИСАГ _{оф} n=74			СДАГ _{оф} n=67			Р	ИСАГ _{смад} n=82			СДАГ _{смад} n=50			Р
Ремоделирование артериол сетчатки глаза															
СРАЕ, мкм	Ме ии	173,4	153	190	168,2	153	183	0,390	169,5	153	191	173,2	154	183	0,991
Отношение СРАЕ/СРВЕ (a/v)	Ме ии	0,8	1	1	0,8	1	1	0,264	0,8	1	1	0,8	1	1	0,408
Угол бифуркации артериол, °	Ме ии	75,4	69	82	74,3	67	80	0,310	76,3	71	83	74,4	67	80	0,134
Извитость артериол, усл.ед.	Ме ии	0,03	0,0	0,1	0,03	0,0	0,0	0,587	0,03	0,0	0,0	0,03	0,0	0,1	0,942
Средняя длина сегмента артериол, мкм	Ме ии	2909	2477	3540	2968	2591	3636	0,494	2909	2487	3586	3017	2554	3662	0,689
Относительный диаметр артериол, усл. ед.	Ме ии	36,3	30	44	40,3	33	46	0,186	37,8	31	45	37,8	33	46	0,731
Фокальное сужение артериол	% n	16,2	12		11,9	8		0,47	11,0	9		22,0	11		0,09
Артерио-венозные перекресты	% n	23,0	17		17,9	12		0,46	20,7	17		22,0	11		0,86
Ремоделирование венул сетчатки глаза															
СРВЕ, мкм	Ме ии	214,7	196	236	211,0	196	231	0,777	209,5	194	234	211,7	198	234	0,472
Угол бифуркации венул, °	Ме ии	74,7	67	79	74,5	70	79	0,336	74,7	70	80	74,0	68	80	0,564
Извитость венул, усл. ед.	Ме ии	0,03	0,0	0,0	0,03	0,0	0,0	0,556	0,03	0,0	0,0	0,02	0,0	0,0	0,043
Средняя длина сегмента венул, мкм	Ме ии	3135	2633	3570	3169	2731	3687	0,423	3157	2659	3604	2600	2282	3438	0,01
Относительный диаметр венул, усл. ед.	Ме ии	30,7	26	36	31,6	27	37	0,303	32,6	26	40	27,6	22	34	0,006

Посткапиллярное звено микроциркуляции при АГ исследовано недостаточно. Большинство авторов работ по данной теме (Hubbard L.D., 1999; Wong T.Y., 2004) сходятся во мнении о слабой взаимосвязи диаметра ретинальных венул с уровнем АД, что подтвердилось и в нашем исследовании. В то же время известно о бóльшей извитости венул при высоком АД, по сравнению с лицами без АГ (Сомова В.В., 1988). Как показали наши результаты, признаки ремоделирования венул сетчатки – извитость, средняя длина сегмента и относительный диаметр – более выражены при ИСАГ. Это свидетельствует о нарушении оттока по венам вследствие анатомического разрежения сосудов. Следовательно, для ИСАГ характерен застойный (стазический) тип микроциркуляции (рис. 29). Механизм его возникновения представляется следующим. В условиях обеднения сосудистой сети происходит шунтирование кровотока в вены минуя капилляры. В этом случае возможно прямое влияние большой пульсовой амплитуды на стенку венул, приводящее к их продольному и поперечному растяжению (Нестеров А.П., 2001).

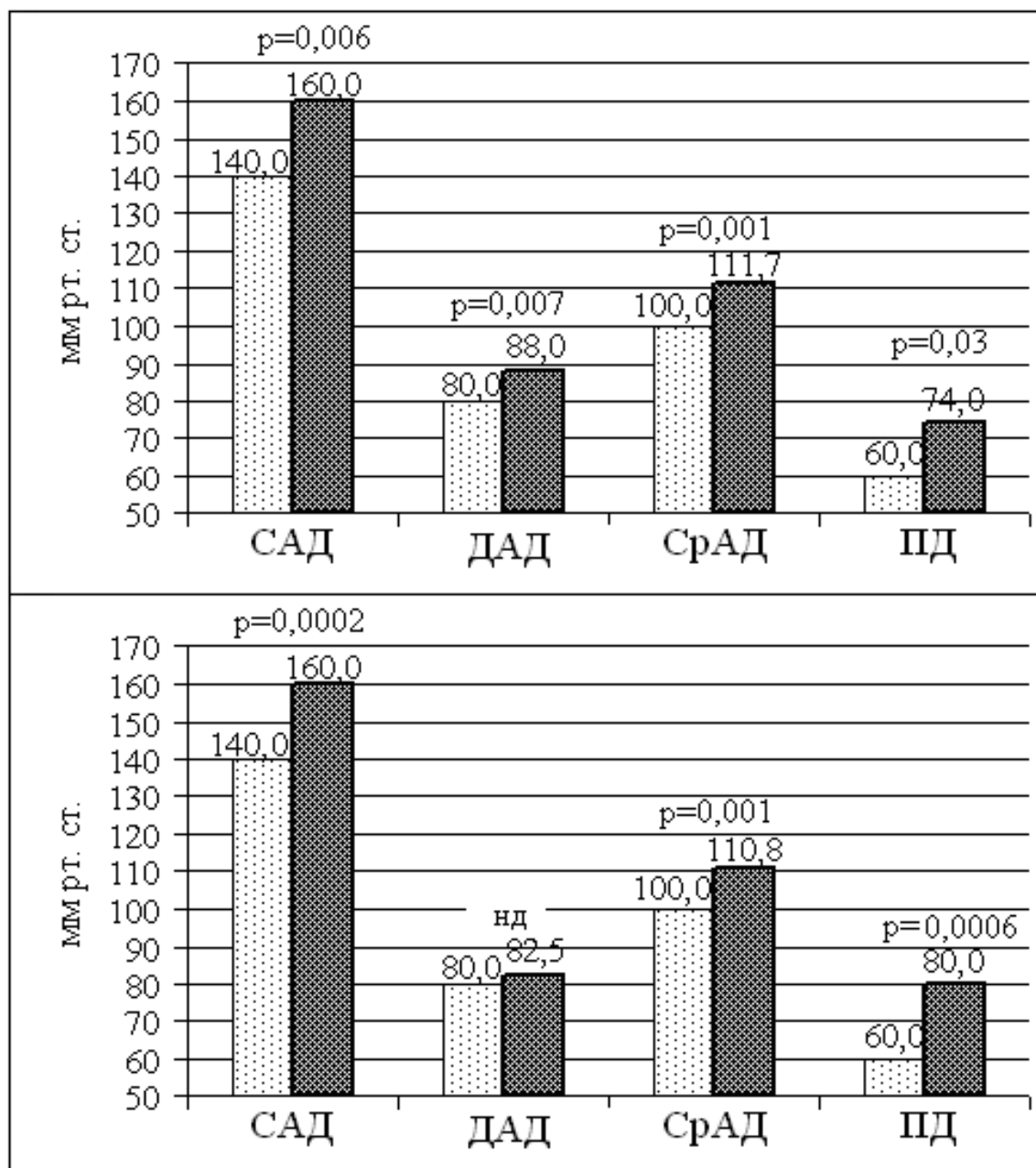


Стрелками обозначены извитые венулы

Рисунок 29. Фрагмент микроретинофотографии больного ИСАГ (А) и СДАГ (Б)
(собственное наблюдение)

Литературные данные о взаимосвязях поражения сетчатки глаза и сосудистой жесткости практически отсутствуют. Мы встретили лишь одну работу, где были изучены диаметры микрососудов сетчатки в зависимости от ПД. Оказалось, что по мере увеличения ПД просвет сосудов уменьшается.

При этом степень взаимосвязи с ПД была меньше, чем с САД и ДАД (Икрам М.К., 2004). Этот факт нашел свое подтверждение при анализе собственных данных: уровни САД, ПД и среднего АД при генерализованном сужении артериол у больных старческого возраста были достоверно более высокими (рис. 30).



В верхней части рисунка показаны уровни АД в зависимости от принадлежности к 1 квартилю CRAE (n=13, правые столбики), в нижней – к 1 квартилю a/v (n=14, правые столбики)

Рисунок 30. Уровни офисного АД при генерализованном сужении артериол сетчатки глаза у больных в возрасте старше 75 лет

Однако по результатам пошаговой логистической регрессии уровень ПД не обладал независимой прогностической значимостью в развитии генерализованного сужения артериол. Единственным гемодинамическим маркером последнего у больных АГ старшего возраста явилось офисное среднее гемодинамическое АД. Аналогичные результаты получены среди неорганизованной популяции (Sharrett A.R., 1999; Leung H., 2003). Выявленную взаимосвязь можно объяснить следующим образом. Спазм и утолщение стенок артериол являются ключевым механизмом повышения общего периферического сопротивления сосудов. Последнее прежде всего приводит к росту среднего АД.

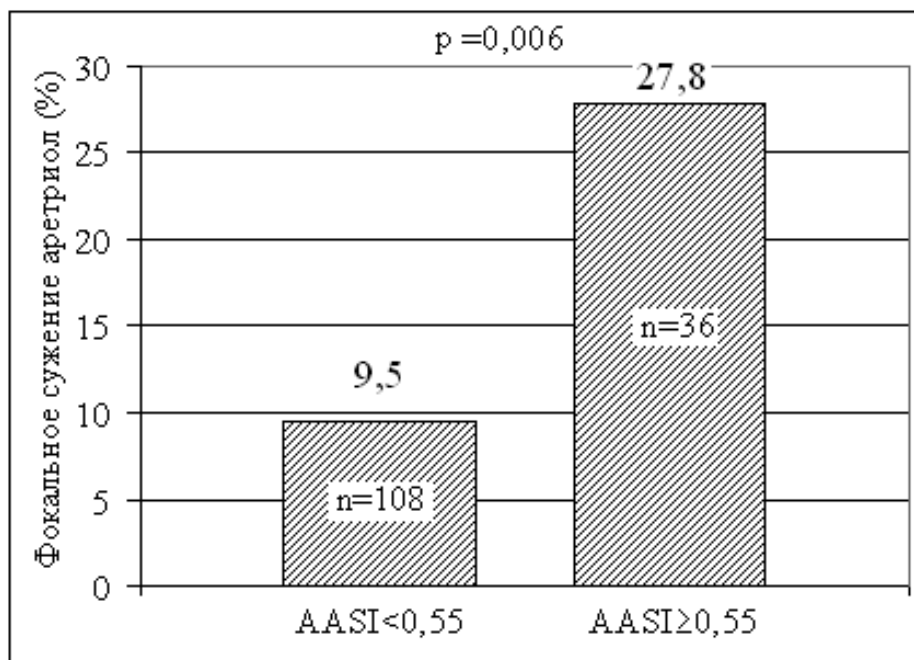
Итак, жесткость аорты, по-видимому, мало влияет на генерализованное сужение артериол. Этот факт подтвердился при сопоставлении CRAE и a/v у больных ИСАГ и СДАГ, где данные показатели не различались (табл. 20). Отсутствовала связь генерализованного сужения артериол с другим параметром жесткости аорты – индексом AASI. Предварительный анализ выявил прямую корреляцию каротидно-фemorальной СРПВ с 1 квартилем a/v ($r=+0,17$, $P=0,05$), однако в множественной логистической регрессии показатель утрачивал свое самостоятельное прогностическое значение. Полученные нами данные не согласуются с недавно опубликованными сведениями об уменьшении калибра артериол сетчатки по мере снижения эластичности аорты, оцениваемой при магнитно-резонансной томографии (Cheung N., 2007). Разногласие можно объяснить меньшим возрастом обследованных пациентов (в среднем, 62 года). При этом среднее гемодинамическое АД не включалось в регрессионную модель.

В противоположность каротидно-фemorальной СРПВ, жесткость артерий мышечного типа, определяемая по каротидно-радиальной СРПВ, явилась единственным предиктором генерализованного сужения артериол по нижнему квартилю a/v . Эта ассоциация, обнаруженная нами впервые, указывает на сопряжение процессов ремоделирования микрососудов и артерий среднего калибра.

Если генерализованное сужение артериол отражает структурные изменения в стенке сосуда, то фокальное сужение свидетельствует о локальной вазоконстрикции, а значит, может иметь преходящий характер и в большей степени зависит от АД в момент офтальмоскопии. Этим, по-видимому, объясняется отсутствие взаимосвязи фокального сужения и среднесуточных значений АД. В группе АГ данный феномен выявлен в

14,1% случаев, что согласуется с результатами исследований ARIC (11,9%), Cardiovascular Health Study (12,3%) и Beaver Dam (13,5%).

Нами впервые обнаружена ассоциация жесткости аорты с фокальным сужением артериол сетчатки: последнее обнаруживалось в три раза чаще при повышенной ригидности аорты (рис. 31).



Повышенную жесткость аорты диагностировали при индексе AASI ≥ 0,55 (верхний квартиль AASI)

Рисунок 31. Частота обнаружения фокального сужения артериол в зависимости от жесткости аорты

Логистический регрессионный анализ позволил установить, что в возрасте до 75 лет высокая жесткость аорты по индексу AASI является прогностическим признаком фокального сужения ретинальных артериол у больных АГ. Выявленная зависимость может быть обусловлена следующей закономерностью: фокальное сужение чаще встречается на неизменных сегментах артериол. Это подтвердили и наши данные: только в 4 случаях из 20 фокальное сужение артериол сочеталось с генерализованным (по 1 квартилю a/v). Таким образом, в отсутствие артериолосклероза повышенное системное АД передается на уровень артериол, что вызывает их локальный спазм.

Резюмируя приведенные выше сведения можно заключить, что параметры жесткости магистральных сосудов – пульсовое АД, каротидно-феморальная СРПВсf и AASI - не имеют самостоятельного прогностического значения в развитии генерализованного сужения артериол сетчатки. В

старческом возрасте генерализованное сужение артериол в бóльшей степени сопряжено с повышением офисного среднего гемодинамического АД и жесткостью артерий среднего калибра. Фокальное сужение артериол ассоциировано с повышенной жесткостью аорты по индексу AASI. Ремоделирование венолярного отдела микроциркуляторного русла более выражено при ИСАГ.

ГЛАВА 4

Вариабельность ПД и поражение органов-мишеней при АГ

Артериальному давлению свойственны колебания – вариабельность. В ее формировании принимают участие многие системы организма, и прежде всего - центральная нервная система. На вариабельность АД оказывает влияние активность баро-, хемо- и адренорецепторов. Выделяют несколько составляющих вариабельности – сезонную, циркадианную (околосуточную), кратковременную нерегулярную и ритмическую (Горбунов В.М., 1997).

Наиболее общепризнанной и обоснованной с позиции влияния на риск осложнений АГ является суточная вариабельность САД. Ее взаимосвязи с изолированным повышением САД обсуждались нами выше. Между тем сведения о кратковременных колебаниях АД, формирующих суточную вариабельность, их вегетативном обеспечении и гемодинамической структуре практически отсутствуют. Одним из первых в этой области явилось наше исследование о краткосрочной вариабельности АД в рамках его экстремальных сдвигов, где впервые изложены методы выявления и патофизиологические механизмы возникновения эпизодов артериальной гипер- и гипотензии, полученных при анализе СМАД (Куклин С.Г., Дзизинский А.А., 2003). Однако взаимосвязи кратковременных подъемов АД с факторами риска, поражением органов-мишеней и ассоциированными клиническими состояниями при АГ в работе не рассматривались. Не решен вопрос об особенностях краткосрочной вариабельности АД при ИСАГ.

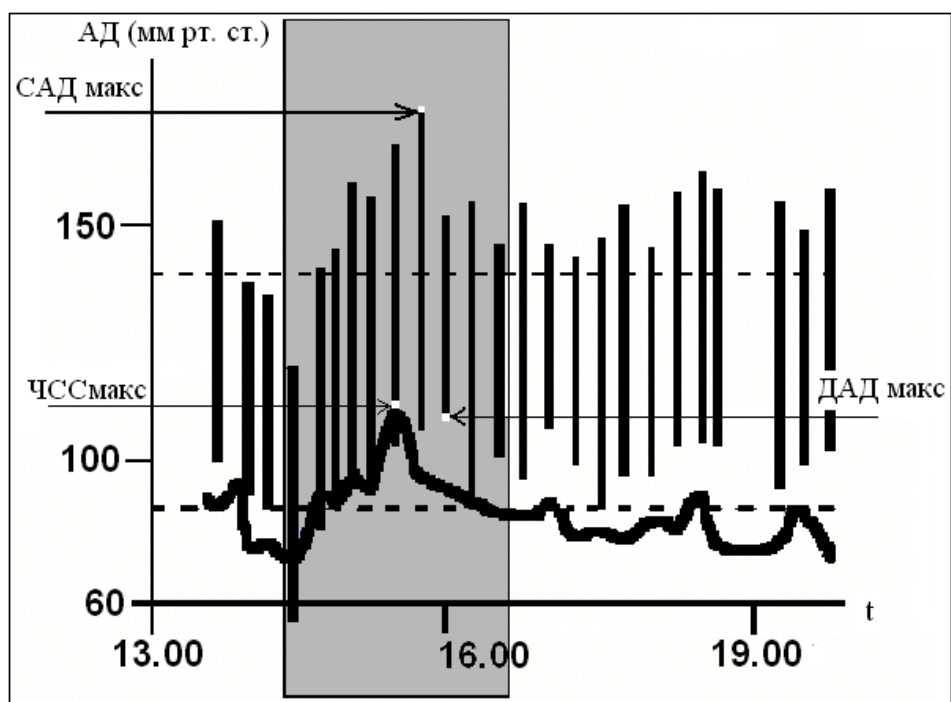
Вариабельность ПД наименее изучена. Немногочисленные изыскания посвящены суточному ритму ПД. Так, анализ базы данных исследования RIUMA показал, что отсутствие ночного снижения ПД на 54% увеличивает риск развития кардиальных осложнений (Verdecchia P., 2003). Выявлены более тяжелые органые нарушения у больных сахарным диабетом с отрицательным суточным индексом ПД (то есть с повышением ночного ПД) (Котовская Ю.В., 2003). Динамика ПД в условиях кратковременных колебаний АД ранее практически не исследовалась. Это в полной мере относится и к повышениям АД, связанным с тревожной реакцией на офисное измерение АД врачом – эффекту «белого халата». Последний нередко встречается у больных пожилого и старческого возраста и может быть причиной «кабинетной резистентности» АГ.

Краткосрочная вариабельность АД зависит от состояния барорефлекторного контроля за АД. У пожилых пациентов АГ часто наблюдается в совокупности с барорефлекторной дисфункцией. Как правило, при этом регистрируется ортостатическая гипотония. У 4376 больных ИСАГ, включенных в исследование SHEP, распространенность ортостатической гипотонии достигала 12% (Applegate W.B., 1991). Прямых сравнительных исследований частоты и выраженности ортостатических реакций АД и ЧСС при ИСАГ и СДАГ не проводилось. В последние годы интерес к изучению гемодинамики в условиях активной ортостатической пробы значительно возрос, что обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, частота ортостатической гипотонии оказалась тесно связанной с увеличением сердечно-сосудистого риска в пожилом и старческом возрасте. Во-вторых, выраженность барорефлекторной дисфункции прямо коррелировала с жесткостью аорты. Однако приведенные выше факты относились к реакции САД и ДАД. Динамические сдвиги ПД в условиях активной ортостатической пробы и их взаимосвязи с поражением органов-мишеней у больных АГ старших возрастных подгрупп ранее не изучались.

Как видно, основные механизмы краткосрочной динамики ПД, ее взаимосвязь и взаимообусловленность с факторами риска и состоянием органов-мишеней при АГ остаются во многом еще неясными. Все это послужило побудительным мотивом для более детального рассмотрения данной проблемы.

Кратковременные экстремальные подъемы АД во взаимосвязи с факторами риска и состоянием органов-мишеней

В полученных при СМАД суточных кривых АД мы выделяли экстремальные кратковременные подъемы САД и ДАД (КЭПАД). Критерием такого подъема было одновременное наличие 2 признаков: 1) максимум АД выше индивидуального среднедневного или средненочного значения АД на 2 и более стандартных отклонения; 2) максимум САД \geq 140 и/или максимум ДАД \geq 90 мм рт. ст. Началом экстремального колебания АД считали момент перехода ЧСС, САД и ДАД от стабильного состояния на графике СМАД к их динамике в виде тренда (рис. 32).



Сплошная ломаная линия – график ЧСС, пунктирные линии – пороговые значения САД и ДАД; стрелками указаны пиковые значения САД, ДАД и ЧСС

Рисунок 32. Период экстремального подъема АД на фрагменте графика СМАД (в прямоугольной рамке)

Краткосрочная вариабельность АД изучалась в трех аспектах: по соотношению амплитуд максимальных подъемов САД и ДАД (амплитудная структура), по соотношению времени максимумов АД и ЧСС (фазовая структура) и по частоте регистрации КЭПАД в течение суток (циркадианная структура). При этом формирование того или иного типа КЭПАД оценивалось с точки зрения взаимодействия трех фундаментальных составляющих АД – инотропной и хронотропной функции сердца, а также вазопрессорной реакции. Как известно, их клиническими индикаторами являются уровни САД, ЧСС и ДАД.

Амплитудную структуру КЭПАД оценивали путем выделения следующих вариантов: 1) изолированный систолический подъем АД – при наличии в эпизоде только экстремального повышения САД; 2) систоло-диастолический подъем АД – при пиковых значениях САД и ДАД, превышающих пороговый уровень; 3) изолированный диастолический подъем АД – при превышении порогового уровня только ДАД.

Фазовую структуру изучали посредством выделения следующих вариантов КЭПАД: 1) с синхронным повышением САД и ДАД; 2) с синхронным повышением САД и ПД; 3) с синхронным повышением САД, ДАД и ПД; 4)

с совпадением максимумов САД, ДАД и ЧСС; 5) с асинхронным положением во времени пиков САД, ДАД и ЧСС. Выделяли периоды максимальной частоты и выраженности КЭПАД в течение суток мониторингования. Рассчитывали и сравнивали медианы пиковых значений САД, ДАД, ПД и ЧСС. Для оценки взаимосвязи КЭПАД с факторами риска и состоянием органов-мишеней составляли прямоугольные таблицы сопряженности, группирующим признаком в которых было наличие или отсутствие фактора риска, поражения органа-мишени или ассоциированного клинического состояния, анализируемым – соответствующие ей абсолютные частоты встречаемости (n) того или иного варианта КЭПАД.

Всего таким образом было проанализировано 893 кратковременных экстремальных подъема АД: 794 – у 260 больных АГ, 63 – у 30 пациентов группы контроля 1, сопоставимой с основной по возрасту, и 36 – у 12 здоровых молодых лиц (группа контроля 2, средний возраст $23,5 \pm 2,5$ года). КЭПАД зафиксированы у большинства больных АГ (n=243, 93,5%). В контрольной группе 1 несмотря на нормальное среднесуточное АД частота обнаружения КЭПАД была высокой, хотя и меньшей, чем при АГ (у 24 пациентов, 80%; P по $\chi^2 = 0,01$). Примечательно, что у молодых здоровых лиц КЭПАД регистрировались так же часто, как и при АГ (n=11, 91,7%).

Гемодинамические параметры КЭПАД в изучаемых группах приведены в табл. 22.

Таблица 22

Показатели кратковременных экстремальных подъемов АД

	АГ n=794		Контроль 1 n=63		Контроль 2 n=36		Р по Краск.- Уоллису
	Me	ИИ	Me	ИИ	Me	ИИ	
САД _{макс}	168,0	155 183	152,0	142 157	154,0	145 159	0,0001
ДАД _{макс}	96,0	87 106	93,0	85 98	93,0	90 102	0,048
ПД _{макс}	78,0	69 91	65,0	59 70	62,0	56 69	0,0001
ЧСС _{макс}	85,0	75 97	93,0	85 101	119,0	105 126	0,0001

Примечание: здесь и ниже САД_{макс}, ДАД_{макс}, ПД_{макс}, ЧСС_{макс} – максимальные САД, ДАД, ПД и ЧСС за весь период экстремального подъема АД

Как видно, КЭПАД у больных АГ, по сравнению с лицами без АГ, отличались бóльшими пиковыми значениями САД, ДАД и ПД, а также наименьшей ЧСС. При АГ экстремальные подъемы АД происходят при невысоких уровнях хронотропной активации (пиковая ЧСС 85 в 1 мин.). У моло-

дых лиц без АГ пиковая ЧСС была максимальной, что указывает на доминирующую роль симпатико-адреналовой системы при повышениях АД в молодом возрасте. При стойкой АГ подъемы АД, по-видимому, имеют гетерогенный характер с вовлечением нескольких прессорных механизмов.

Мы исследовали возрастные особенности КЭПАД у больных АГ в трех подгруппах: 1 – пациенты моложе 70 лет (n=83), 2 – от 70 до 79 лет (n=120) и 3 – 80 лет старше (n=57). Среднее количество КЭПАД за сутки мониторинга составило в 1 подгруппе 2,48, во второй – 2,88, в третьей – 2,93. Пиковые значения АД и ЧСС представлены в табл. 23.

Таблица 23

Показатели кратковременных экстремальных подъемов АД
в зависимости от возраста

	<70 лет n=273		70-79 лет n=345		≥80 лет n=176		Р по Краск.- Уоллису
	Me	ИИ	Me	ИИ	Me	ИИ	
САД _{макс}	168,0	155 181	168,0	154 182	166,0	154 184	нд
ДАД _{макс}	98,0	89 106	95,0	87 106	94,0	83 104	нд
ПД _{макс}	76,0	65 91	78,0	69 89	81,0	70 97	0,01
ЧСС _{макс}	94,0	81 103	83,0	74 95	84,0	75 96	0,002

Оказалось, что у пациентов в возрасте ≥80 лет отмечается достоверный прирост пиковых уровней ПД и урежение максимальной ЧСС. Имеется тенденция к снижению ДАД по мере старения. Пиковые значения САД не различались. Это свидетельствует о возрастном уменьшении хронотропной активности миокарда и, вероятно, периферического сопротивления сосудов. Так как сократимость миокарда у пожилых снижается, прирост ПД трудно объяснить повышением ударного объема ЛЖ. Следовательно, увеличение жесткости магистральных сосудов в старшем возрасте определяет не только средний уровень ПД, но и характер гемодинамики в момент экстремального повышения АД.

Амплитудная, фазовая и циркадианная структура КЭПАД не различалась в возрастных подгруппах и по мере увеличения среднесуточного АД.

Таким образом, можно утверждать, что соотношение типов кратковременных подъемов имеет достаточно стабильный характер. Это позволило сопоставить характеристики КЭПАД с факторами риска АГ и состоянием органов-мишеней АГ.

Ниже приведена таблица сопряженности амплитудной структуры КЭПАД, наличия ФР и состояния органов-мишеней при АГ (табл. 23).

Из таблицы следует, что у больных АГ с ожирением, гипертриглицеридемией, генерализованным сужением артериол сетчатки и увеличением угла их бифуркации доля изолированных подъемов САД (\uparrow 2САД) преобладала. Нами выявлены особенности гипертонической реакции у активных курильщиков – в структуре КЭПАД преобладал изолированный пороговый прирост ДАД. Таким образом, в основе кратковременных колебаний АД у курильщиков лежит, прежде всего, вазоконстрикторный компонент. Эти результаты дополняют данные N.L. Venowitz (2002) о преимущественном повышении ДАД в процессе курения. Причиной вазоспазма, по-видимому, является обусловленная курением гиперкатехоламинемия. Интересно отметить, что идентичные сдвиги в структуре КЭПАД отмечены при ЭД, что косвенно подтверждает иницирующую роль курения в ее развитии и, соответственно, повышении сердечно-сосудистого риска у курильщиков.

Мы изучили ассоциации фазовой структуры КЭПАД с ФР и поражением органов-мишеней при АГ. Наличие ГЛЖ, ЭД, увеличенной жесткости аорты по ААSI, ангиопатии сетчатки и ЦВБ было ассоциировано с преобладанием доли синхронного повышения САД и ПД (табл. 24).

Амплитудная структура кратковременных экстремальных подъемов АД,
факторы риска и состояние органов-мишеней АГ

		↑2САД		↑2САД/ДАД		↑2ДАД		P χ^2 Пирсона	P χ^2 при по- парном срав- нении
		n	%	n	%	n	%		
Абдоминальное ожирение	Да	203	46,2	145	33,1	91	20,7	0,017	P ₁₋₃ =0,009 P ₂₋₃ =0,006
	Нет	141	41,2	100	29,2	101	29,6		
Гипертриглицеридемия	Да	74	49,0	54	35,8	23	15,2	0,01	P ₁₋₃ =0,005 P ₂₋₃ =0,006
	Нет	256	42,7	182	30,3	162	27,0		
Курение	Да	50	35,5	47	33,3	44	31,2	0,018	P ₁₋₃ =0,018
	Нет	294	45,8	197	30,7	151	23,5		
Эндотелиальная дисфунк- ция по ЭНЗВД	Да	163	39,2	129	31,0	124	29,8	0,003	P ₁₋₃ =0,008
	Нет	142	49,8	87	30,5	56	19,7		
1 квартиль a/v	Да	68	54,8	36	29,1	20	16,1	0,015	P ₁₋₃ =0,01
	Нет	136	41,3	103	31,3	90	27,4		
4 квартиль угла бифуркации артериол сетчатки	Да	73	51,4	44	31,0	25	17,6	0,046	P ₁₋₃ =0,014
	Нет	140	42,0	101	30,3	92	27,7		

Примечание: ↑2САД - изолированный систолический, ↑2САД/ДАД - систоло-диастолический, ↑2ДАД - изолированный диастолический подъем АД; здесь и ниже приведены те факторы риска и признаки поражения органов-мишеней, при наличии которых структура КЭПАД достоверно изменялась

Фазовая структура кратковременных экстремальных подъемов АД
и состояние органов-мишеней АГ

		↑САД+ДАД		↑САД+ПД		↑САД+ДАД+ПД		Р χ^2 Пирсона	Р χ^2 при попарном сравнении
		n	%	n	%	n	%		
ГЛЖ	Да	58	22,1	106	40,3	99	37,6	0,05	Р ₁₋₂ =0,016
	Нет	130	29,5	146	33,2	164	37,3		
Эндотелиальная дис- функция по ЭНЗВД	Да	120	30,3	146	36,9	130	32,8	0,007	Р ₁₋₃ =0,002 Р ₁₋₂₊₃ =0,01
	Нет	57	21,0	97	35,8	117	43,2		
4 квартиль ААСІ	Да	54	24,0	102	45,3	69	30,7	0,002	Р ₁₋₂ =0,017 Р ₂₋₃ =0,001
	Нет	145	27,4	169	32,0	215	40,6		
4 квартиль угла бифур- кации артериол	Да	27	19,4	58	41,8	54	38,8	0,04	Р ₁₋₂ =0,01 Р ₁₋₂₊₃ =0,02
	Нет	93	30,2	101	32,8	114	37,0		
Цереброваскулярная бо- лезнь	Да	20	33,3	26	43,4	14	23,3	0,047	Р ₂₋₃ =0,03 Р ₁₋₃ =0,03
	Нет	179	25,8	245	35,3	270	38,9		

Примечание: ↑САД+ДАД - синхронное повышение САД и ДАД, ↑САД+ПД - синхронное повышение САД и ПД, ↑САД+ДАД+ПД - синхронное повышение САД, ДАД и ПД

В табл. 25 приведен анализ фазовых соотношений САД, ДАД и ЧСС.

Таблица 25

Фазовая структура КЭПАД по АД и ЧСС,
факторы риска и состояние органов-мишеней АГ

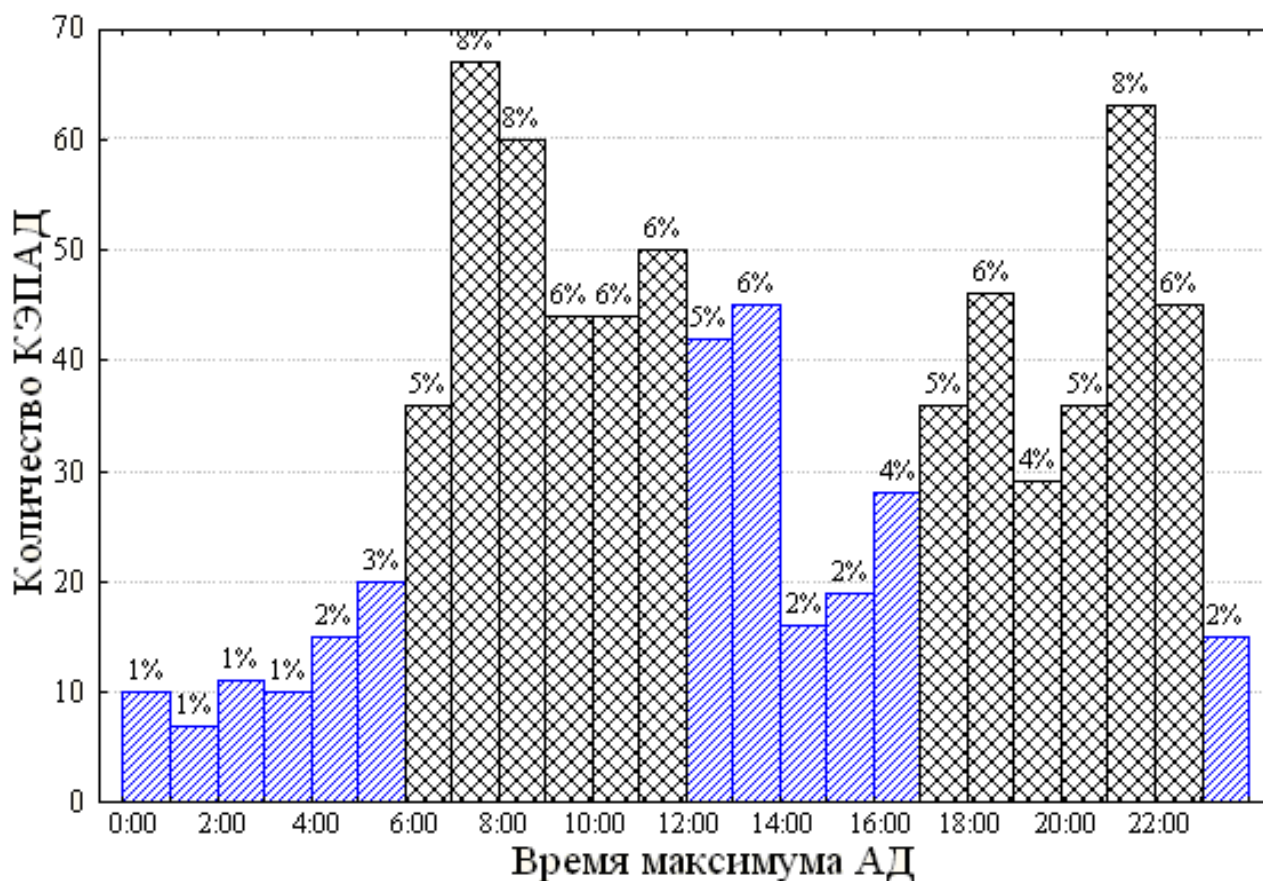
		САД+ДАД+ЧСС		АД-ЧСС		Р χ^2
		п	%	п	%	
Абдоминальное ожирение	Да	82	40,8	119	59,2	0,004
	Нет	49	26,9	133	73,1	
Гипертриглицеридемия	Да	32	50,8	31	49,2	0,004
	Нет	95	31,7	205	68,3	
4 квартиль ААСI	Да	29	23,8	93	76,2	0,002
	Нет	108	39,6	165	60,4	
Гиперкреатининемия	Да	20	23,3	66	76,7	0,016
	Нет	110	37,3	185	62,7	

Примечание: САД+ДАД+ЧСС – совпадение максимумов САД, ДАД и ЧСС, АД-ЧСС - асинхронное положение во времени пиков САД, ДАД и ЧСС; гиперкреатининемию диагностировали при уровне креатинина сыворотки >106 мкмоль/л у женщин и 114 – у мужчин

Как оказалось, совпадение пиковых САД, ДАД и ЧСС достоверно чаще встречалось при абдоминальном ожирении и гипертриглицеридемии. Выше была продемонстрирована ассоциация этих ФР с кратковременными изолированными подъемами САД ($\uparrow 2$ САД). Иными словами, ведущая роль в повышении АД у таких больных принадлежит инотропной и хронотропной активности миокарда, что является признаком выраженной симпатико-адреналовой активации. Этим, по-видимому, и обусловлена патогенетическая связь указанных явлений: повышенная активация симпатической нервной системы часто сопутствует абдоминальному ожирению в силу влияния избыточных концентраций инсулина и лептина на ядра гипоталамуса (Чазова И.Е., 2004).

Наоборот, гиперкреатининемия и повышенная жесткость аорты были ассоциированы с рассогласованием максимумов АД и ЧСС по времени.

Распределение КЭПАД в течение суток мониторингования было неравномерным. Отчетливо выделялись два временных интервала с наибольшей вероятностью экстремального повышения АД: с 6:00 до 12:00 (39% всех подъемов) и с 17:00 до 23:00 (34%) (рис. 33).



Утренний и вечерний интервалы максимальной частоты КЭПАД заштрихованы контурными ромбиками

Рисунок 33. Распределение кратковременных экстремальных подъемов АД в течение суток мониторинга.

Утренний период, по сравнению с вечерним, характеризовался более высокими пиковыми САД (173,0 (158-188) и 165,0 (154-181) мм рт. ст.), ДАД (99,0 (92-108) и 95,0 (85-103) мм рт. ст.) и ЧСС (87,5 (77-101) и 81,0 (74-92) мин⁻¹; все $p < 0,01$). Мы изучили циркадианную структуру КЭПАД во взаимосвязи с ФР и состоянием органов-мишеней при АГ (табл. 26).

Учитывая и трактуя приведенные в табл. 23-26 результаты, можно выделить паттерны КЭПАД, наиболее часто ассоциированные с поражением органов-мишеней. Ими оказались гипертоническая реакция с синхронным максимумом САД и АД (связана с ГЛЖ, повышенной жесткостью аорты, ангиопатией сетчатки и ЦВБ) и кратковременные подъемы АД в утренние часы (сопряжены с ГЛЖ, почечной дисфункцией, ангиопатией сетчатки и перенесенным ИМ).

Циркадианная структура КЭПАД
в зависимости от состояния органов-мишеней при АГ

		Утро (6-12 час.) n=292		12-6 час. n=502		P χ^2
		n	%	n	%	
ГЛЖ	Да	95	43,0	126	57,0	0,024
	Нет	197	34,4	376	65,6	
4 квартиль длины сегмента артериол	Да	63	47,0	71	53,0	0,01
	Нет	120	34,4	229	65,6	
4 квартиль длины сегмента венул	Да	59	48,0	64	52,0	0,008
	Нет	124	34,4	236	65,6	
Перенесенный ИМ	Да	78	45,9	92	54,1	0,005
	Нет	214	34,3	410	65,7	
Гиперкреатининемия	Да	72	43,6	93	56,4	0,049
	Нет	216	35,5	392	64,5	
		Вечер (17-23 час.) n=248		23-17 час. n=546		
ЭД по ЭЗВД	Да	223	32,7	460	67,3	0,03
	Нет	21	21,9	75	78,1	
АСНК	Да	60	39,2	93	60,8	0,02
	Нет	175	29,4	420	70,6	

Примечание: ГЛЖ оценивали по ЭКГ-критериям; ангиопатию сетчатки – по 4 квартилю средней длины сегмента сосуда

Первый из указанных вариантов выявлен в трети всех случаев (34,1%) и отличался наибольшим пиковым ПД (84 мм рт. ст.). Данный тип КЭПАД чаще регистрировался у больных с высоким индексом AASI. Это значит, что в условиях жесткой аортальной стенки дополнительный прирост САД сопровождается увеличением ПД. Совпадение САД и ПД на высоте эпизода гипертонии увеличивает постнагрузку и, тем самым, может влиять на формирование ГЛЖ. Особый интерес представляют взаимосвязи данного паттерна КЭПАД с ангиопатией сетчатки (по углу бифуркации артериол) и ЦВБ, так как последние не были ассоциированы с офисным и среднесуточным ПД. Гипотеза об увеличении угла бифуркации артериол сетчатки под влиянием повышенных пульсовых ударов высказывалась и ранее (Нестеров А.П., 2001), однако не подтвердилась в эксперименте (Stanton A.V., 1995).

Противоречивыми оказались и рассмотренные выше сведения о роли ПД в развитии инсультов. Есть основания предполагать, что ремоделирование церебральных артерий, включая сосуды сетчатки, в большей степени обусловлено кратковременными, но выраженными сдвигами ПД, а не стабильным его повышением.

Неравномерное распределение КЭПАД в течение суток с утренним и вечерним периодами максимальной частоты КЭПАД согласуется с литературными данными (Куджини П., 1991). Роль утреннего подъема АД в качестве триггера сердечно-сосудистых «катастроф» активно изучается в настоящее время. Прежде всего, это относится к мозговому инсульту, острому ИМ и внезапной коронарной смерти, совпадающих по времени возникновения с утренним повышением АД. Единичные исследования были посвящены утреннему подъему АД как прогностическому фактору сердечно-сосудистых осложнений (Kario K., 2003). По нашим данным утренний интервал отличался от вечернего преобладанием пиковых значений САД и ДАД. У пациентов с перенесенным ИМ, ГЛЖ, гиперкреатининемией и ангиопатией сетчатки на утренний период времени (6:00–12:00) приходилось достоверно большее количество подъемов АД (не менее 43% от общего числа за сутки). Следовательно, утренние эпизоды подъема АД сопряжены не только с сосудистым атеротромбозом, но и ремоделированием миокарда ЛЖ, нарушением микроциркуляции в виде гломерулосклероза и обеднения сосудистой сети сетчатки.

Состояние органов-мишеней во взаимосвязи с периодом вечерней активности ранее не изучалось. Нами выявлены новые хронобиологические особенности поражения органов-мишеней при АГ: чем чаще эпизоды АГ регистрировались в период вечерней активности, тем выше был риск развития ЭД и атеросклероза сосудов нижних конечностей. Механизм таких взаимосвязей неясен и нуждается в уточнении. Возможно, определенное значение, помимо сдвигов гемодинамики, имеют циркадианные колебания активности нейrogормонов и факторов свертывания крови.

Как оказалось, наименьший «вклад» в поражение органов-мишеней вносили КЭПАД с одновременным пороговым повышением САД и ДАД, а также с синхронизацией пиков САД, ДАД и ЧСС. Это было неожиданным результатом, так как предполагалось, что совпадение по времени максимальной инотропной, вазопрессорной и хронотропной активации обладает наибольшим повреждающим воздействием. Возможно, это связано с тем,

что значительный прирост ДАД или одновременная хронотропная активация в момент пика САД приводили к снижению ПД, а значит - к уменьшению динамической прессорной нагрузки на органы-мишени.

Описанные выше закономерности могут иметь и определенное практическое значение. Выявление при анализе суточных данных АД эпизодов АГ с совпадением максимумов САД и ПД по времени может свидетельствовать о риске множественного поражения органов-мишеней. Такое же значение имеет регистрация КЭПАД в периоды утренней (6:00–12:00) или вечерней (17:00-23:00) активности.

Кратковременные подъемы АД и эффект «белого халата» при ИСАГ и СДАГ

Мы изучили пиковые параметры и структуру КЭПАД в зависимости от типа АГ. В табл. 27 приведена гемодинамическая характеристика КЭПАД при ИСАГ и СДАГ.

Таблица 27

Показатели кратковременных экстремальных подъемов АД при ИСАГ и СДАГ

	ИСАГ _{смад} n=529		СДАГ _{смад} n=264		P
	Me	ИИ	Me	ИИ	
САД _{макс}	172,0	157 187	161,5	151 174	0,001
ДАД _{макс}	94,0	85 105	99,0	90 106	0,003
ПД _{макс}	84,0	72 96	70,0	61 78	0,001
ЧСС _{макс}	84,0	74 97	86,0	76 97	0,48

Как видно, пиковые параметры КЭПАД при ИСАГ и СДАГ сильно различались. У больных ИСАГ более выражены максимумы САД и ПД несмотря на сходные значения САД-24. При СДАГ выше пиковые уровни ДАД. Максимальная ЧСС при этом была одинаковой.

Анализ структуры КЭПАД показал, что при СДАГ, по сравнению с ИСАГ, закономерно преобладала доля синхронных подъемов САД и ДАД (31,7% и 21,6%, соответственно; P по $\chi^2=0,05$). Соотношение других вариантов КЭПАД не различалось.

Одним из клинических вариантов стресс-индуцированных кратковременных эпизодов гипертензии у больных АГ является эффект «белого халата» (ЭБХ). Мы выявляли данный феномен по следующей методике. Сравнивали величины офисного и среднедневного САД и ДАД. Наличие феномена устанавливали в случаях превышения офисного САД над среднедневным более, чем на 20 мм рт. ст. и/или офисного ДАД – на 10 мм рт. ст. (Amado P., 1999). В целом по группе АГ распространенность феномена была высокой и составила 52,3%. Аналогичные результаты (56,8%) были получены при сопоставлении данных СМАД и офисного АД у пациентов, включенных в Охасамское исследование. Среди больных ИСАГ (по критериям СМАД) таких пациентов насчитывалось 85 (53,0%), при СДАГ – 51 (52,0%), P по $\chi^2=0,87$. Степени увеличения офисного АД (Δ), по сравнению со среднедневным, представлены в табл. 28.

Таблица 28

Выраженность эффекта «белого халата» у больных ИСАГ и СДАГ

	ИСАГ _{смад} n=85		СДАГ _{смад} n=51		P
	Ме	ии	Ме	ии	
Δ САД	28,1	21 37	25,0	16 36	0,24
Δ ДАД	12,5	10 19	15,0	11 19	0,10
Δ ПД	17,4	5 25	10,3	2 21	=0,05

Примечание: Δ САД, Δ ДАД и Δ ПД – разность индивидуальных значений офисного и среднедневного САД, ДАД и ПД

Из таблицы видно, что пациенты ИСАГ с феноменом «белого халата» отличаются большим приростом ПД в момент офисного измерения АД.

Нами исследована типология ЭБХ в зависимости от реакции САД и ДАД при офисном измерении. С этой целью применяли тот же методический прием, что и при изучении амплитудной структуры КЭПАД. Выделено три различных варианта ЭБХ: первый – с изолированным увеличением САД (>20 мм рт. ст.), второй – с систоло-диастолическим подъемом АД (>20 мм рт. ст. для САД и >10 мм рт. ст. для ДАД) и третий – с изолированным повышением ДАД (>10 мм рт. ст.).

Структура ЭБХ при ИСАГ и СДАГ была различной: при СДАГ преобладали пациенты с преимущественной реакцией ДАД и наоборот, при ИСАГ чаще встречалось изолированное повышение САД (рис. 34).

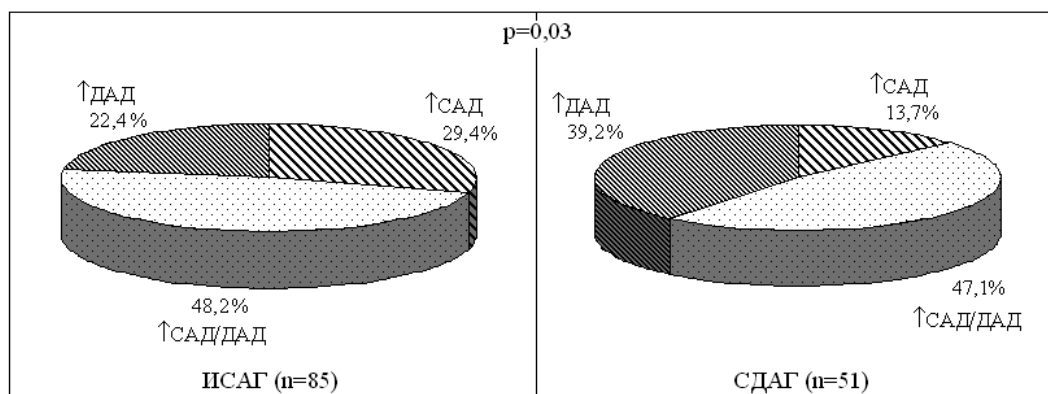


Рисунок 34. Структура феномена белого халата при ИСАГ и СДАГ.

Это дополняет сведения G. Parati (1998) о преимущественном увеличении САД у больных ИСАГ при офисном измерении АД.

Таким образом, при ИСАГ эпизоды экстремального повышения АД отличаются высокими пиковыми САД и ПД, а также увеличением доли изолированных систолических стресс-индуцированных подъемов АД. Это может усиливать прессорную нагрузку на органы-мишени.

Пульсовое АД в активной ортостатической пробе: взаимосвязи с факторами риска и состоянием органов-мишеней при АГ

Мы изучили динамические сдвиги ПД в условиях активной ортостатической пробы (АОП) у 198 больных АГ пожилого и старческого возраста. Для этого исходно, после 15 минут отдыха в положении лежа, измеряли САД и ДАД на плечевой артерии с одновременным подсчетом ЧСС. Через 2 мин. после самостоятельного перехода в ортостаз измерения повторяли (Аронов Д.М., 2002). На основании полученных данных рассчитывали исходные и повторные производные показатели: ПД и ударный объем ЛЖ по формуле:

$$УО(мл) = 100 + 0,5 \times ПД - 0,6 \times ДАД - 0,6 \times \text{возраст}$$

(Shteingardt Y.N., 1966).

Как показал анализ результатов пробы, комплекс вазомоторных, хроно- и инотропных реакций, возникающих в ходе АОП, приводил к незначительному, но статистически значимому снижению САД на 0,5(-10,0 +8,0) мм рт. ст., росту ДАД на 0,5(-2,0 +10,0) мм рт. ст. ($p < 0,01$) и ЧСС на 9,0 (+5,0 +13,0), что согласуется с ранее опубликованными данными и свидетельствует об увеличении симпатической активности (Kario K., 1996). При этом

ожидаемо уменьшались средние УО на 5,0 (-8,2 +1,0) мл и ПД на 4,5 (-12,0 +2,0) мм рт. ст., вероятно, вследствие депонирования крови в периферических венах и уменьшения венозного возврата. Наиболее тесно реакция ПД коррелировала со сдвигами САД ($r= +0,78$; $P<0,0001$), однако не зависела от динамики ДАД ($r= -0,14$; $P=0,054$) и ЧСС ($r= -0,09$; $P=0,24$).

В зависимости от динамики ПД в АОП были выделены три подгруппы: первая - с приростом ПД на фоне пробы, вторая - со снижением ПД на 10 и более мм рт. ст., третья – с неизменным ПД или его снижением не более чем на 10 мм рт. ст. (табл. 29).

Таблица 29

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от реакции ПД

	↑ПД>0, n=50		Промежуточная реакция, n=98			↓ПД≥10 мм рт. ст., n=50		P по Краск.-Уоллесу
	Me	ии	Me	ии	Me	ии		
Возраст	74,5	69 80	75,0	67 79	73,0	68 77	0,56	
Длительность АГ	10,0	5 20	16,5	5 25	10	5 20	0,40	
САД-24	126,5	119 140	128,8	119 140	126,1	118 137	0,87	
ДАД-24	69,0	65 75	71,8	66 77	70,7	66 77	0,45	
ПД-24	58,3	51 65	56,7	48 64	55,0	49 62	0,54	
ЧСС-24	69,3	62 73	68,4	64 77	68,9	64 74	0,45	
Мужчин/женщин	28/22		34/64*			16/34 [#]		0,02 [†]

Примечание: САД-24, ДАД-24, ПД-24, ЧСС-24 – среднесуточные значения САД, ДАД, ПД и ЧСС по результатам СМАД

* - $P_{1-2}=0,01$

[#] - $P_{2-3}=0,01$ (по критерию χ^2 при попарном сравнении)

[†] - P по χ^2 Пирсона

Как видно, в подгруппе с ортостатическим подъемом ПД достоверно преобладали мужчины. В то же время возраст, длительность АГ, среднесуточные АД и ЧСС в выборках не различались.

Итак, у четверти обследованных ПД повышалось в ответ на изменение положения тела. В имеющихся немногочисленных работах этот факт также был зафиксирован (Benowitz N.L., 1996; Kario K., 1998). Однако, в отличие от ортостатической гипотонии, клинико-гемодинамическая и прогностическая значимость этого феномена к настоящему времени оставалась неизвестной. Мы изучили распространенность факторов риска, признаков пора-

жения сердца и сосудов и ассоциированных клинических состояний в выделенных подгруппах (табл. 30).

Таблица 30

Факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния (%) в зависимости от реакции ПД

	↑ПД>0, n=50	Промежуточ- ная реакция, n=98	↓ПД≥10 мм рт. ст., n=50	P χ^2 по Пирсо- ну
Факторы риска				
Курение	44,9	27,6	20,4*	0,02
Гиперхолестерин- емия	71,4	78,0	57,1**	0,03
Абдоминальное ожирение	52,0	64,6	57,1	0,32
Поражение органов-мишеней				
ГЛЖ	44,9	40,2	29,8	0,34
СРПВсf>13 м/с	34,7	11,6 [†]	12,0 ^{††}	0,001
ТИМ>0,9 мм или бляшка	86,0	88,8	86,0	0,87
Ассоциированные клинические состояния				
ИМ в анамнезе	32,0	13,3 [#]	18,0	0,02
ЦВБ	8,0	6,1	18,0 ^{##}	0,05

Примечание: ТИМ – толщина комплекса интима-медия, ЦВБ - цереброваскулярная болезнь

* - $P_{1-3}=0,01$; ** - $P_{2-3}=0,008$; [†] - $P_{1-2}=0,001$; ^{††} - $P_{1-2}=0,008$;

[#] - $P_{1-2}=0,007$; ^{##} - $P_{2-3}=0,019$ (при попарном сравнении по критерию χ^2)

Кроме того, при повышении ПД максимальным оказался индивидуальный риск по SCORE, составивший в среднем 7,0 (3-10)%. При промежуточных и гипотензивных сдвигах ПД он равнялся 6,0 (3-8)% и 5,0 (3-7)%, соответственно ($P_{1-3}=0,019$).

Таким образом, подъем ПД в АОП ассоциирован с бóльшей распространенностью курения, высоким сердечно-сосудистым риском по SCORE и с признаками поражения органов-мишеней - увеличенной жесткостью аорты

и ИБС в виде перенесенного ИМ. На наш взгляд, одной из причин такой ассоциации является взаимосвязь указанных факторов с измененной регуляцией сосудистого тонуса. Так, курение табака сопровождается симпатической гиперактивностью и, по некоторым данным, вызывает уменьшение чувствительности барорецепторов (Arosio E., 2006). Аналогичные изменения выявлены и при повышенной артериальной жесткости (Mattace-Raso F.U., 2007). Мужчины в подгруппе преобладали, по-видимому, из-за большей распространенности курения. Отсюда следует, что у таких пациентов барорефлекторная дисфункция и чрезмерная симпатическая активация при переходе в ортостаз могут, помимо хронотропного эффекта, вызывать избыточную венострикцию и увеличение венозного возврата. Этим, вероятно, и объясняется рост УО и ПД в подгруппе.

Кроме увеличения УО, дополнительный прирост ПД может вызывать повышенная жесткость аорты из-за уменьшения амортизации систолических волн кровотока. Полученные нами результаты не соответствуют данным Rotterdam Study (Mattace-Raso F.U., 2007), где повышенная жесткость аорты, наоборот, была связана с ортостатической гипотензией. Это разногласие можно объяснить значительно более высоким исходным АД у лиц с ортостатической гипотензией в указанном исследовании. При этом известно, что СРПВ прямо коррелирует с уровнем АД. Кроме того, за критерии гипотензивной реакции, помимо падения САД, в работе принимали снижение ДАД. Однако последнее может увеличивать ПД.

Для сравнительной оценки силы взаимосвязи ортостатических подъемов ПД с высокой жесткостью аорты и наличием перенесенного ИМ нами был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Так как сдвиги ПД и САД были тесно взаимосвязаны, в уравнение были включены пациенты с одновременным повышением ПД и САД, с изолированным приростом ПД, а также те случаи, которые соответствовали наиболее признанному критерию ортостатической гипертонии (подъем САД ≥ 20 мм рт. ст.; Kario K., 2002). Кроме того, к показателям регрессии относили возраст, курение, гиперхолестеринемию, абдоминальное ожирение, а также мужской пол, поскольку распределение по полу в подгруппах оказалось неодинаковым. Анализ показал, что увеличенная жесткость аорты наиболее тесно и независимо от других факторов сопряжена с одновременным повышением ПД и САД (ОШ=3,78, ДИ95% 1,68-8,50) и гиперхолестеринемией (ОШ=6,29, ДИ95% 1,43-27,62), постинфарктный кардиосклероз - с одновременным повышением ПД и САД (ОШ=3,52, ДИ95% 1,61-7,71) и мужским

полом (ОШ=2,93, ДИ95% 1,41-6,09). Следовательно, независимая ассоциация с поражением сердца и аорты выявлена для одновременного повышения САД и ПД, что полностью совпадает с результатами анализа кратковременных подъемов АД по данным СМАД. Иными словами, речь идет о постуральных эпизодах изолированной систолической гипертонии. В совокупности с курением и повышенной жесткостью аорты, эти эпизоды увеличивают риск развития ИМ. По-видимому, даже кратковременные, но многократные ортостатические подъемы ПД при повседневной активности могут оказывать дополнительную нагрузку на миокард. Таким образом, ортостатический подъем ПД может служить простым и доступным в определении дополнительным маркером сердечно-сосудистого риска у больных АГ.

Обнаруженная взаимосвязь динамики ПД с каротидно-феморальной СРПВ, по-видимому, может использоваться для предварительной оценки жесткости аорты у больных АГ старших возрастных подгрупп. С этой целью посредством дискриминантного анализа были разработаны решающие правила отнесения обследуемых к группе с высокой жесткостью аорты (см. приложение).

В отличие от поражения сердца частота выявления ЦВБ была ассоциирована с гипотензивной реакцией ПД, обусловленной преимущественным снижением САД. Для уточнения взаимосвязей ЦВБ с динамикой ПД в уравнение регрессии наряду с вышеуказанными факторами риска были введены случаи синхронного снижения ПД и САД ниже 10 мм рт. ст., изолированного уменьшения ПД и ортостатической гипотензии по общепринятому критерию (падение САД на 20 и более мм рт. ст.; «Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension», 1996). Независимым и единственным признаком, ассоциированным с частотой ЦВБ, явилось синхронное снижение ПД и САД (ОШ=4,1, ДИ95% 1,50-11,13).

Данный факт хорошо согласуется с результатами проспективных исследований (Eigenbrodt M.L., 2000). Механизм такой взаимосвязи остается неизвестным, тем более что сердечно-сосудистый риск по SCORE в подгруппе был минимальным. Одной из причин могут явиться эпизоды нарушения кровоснабжения головного мозга, так как в подгруппе с постуральной гипотензией УО и минутного объема сердца при переходе в ортостаз снижались. Следует подчеркнуть, что при подъемах ПД также отмечена тенденция к увеличению частоты ЦВБ. Такая U – образная зависимость была описана и другими исследователями (Kario K., 2002), что подтверждает

клиническое и прогностическое значение как гипо-, так и гипертензивной реакции АД в ортостазе.

Итак, анализ приведенных фактов и наблюдений позволяет с полным основанием считать, что кратковременные колебания АД не являются случайными флуктуациями, а их гемодинамическая структура взаимосвязана с факторами риска и состоянием органов-мишеней при АГ. Это относится как к эпизодам повышения АД во время повседневной психо-физической активности, так и к реакциям гемодинамики в стандартных условиях ортостатической пробы. Есть основания предполагать, что одним из основных механизмов повреждения органов-мишеней при АГ являются кратковременные но выраженные подъемы АД, амплитуда которых преобладает при изолированной систолической АГ.

ГЛАВА 5

Лечение изолированной систолической артериальной гипертонии

Вопрос о целесообразности лечения ИСАГ, основных принципах и особенностях медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте привлекает особое внимание исследователей. Долгое время существовало мнение, что ДАД является главной детерминантой и предиктором сердечно-сосудистых осложнений, присущих АГ. Более того, считалось, что увеличение с возрастом САД является неизбежным и даже желательным, так как служит поддержанием кровотока в органах-мишенях и, прежде всего, церебрального (Makensie, 1926). В этой связи доминировала точка зрения о нежелательности снижения АД у пожилых из-за риска цереброваскулярных осложнений.

Однако результаты интенсивных изысканий двух последних десятилетий доказали ошибочность этого тезиса. Основной вывод из исследований, посвященных данной проблеме, сводится к двум концептуальным положениям. Во-первых, систолическая гипертония, и особенно повышенное ПД (но не ДАД), явились независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений АГ и, в первую очередь, инсульта и ИБС. Подробно этот вопрос был изложен в главе 3. Во-вторых, результаты проведенных в 90-е годы прошлого века многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали несомненную пользу лечения ИСАГ у пожилых.

Три хорошо организованные исследования (SHEP, 1991, STOP-Hypertension, 1991 и MRC, 1992) с включением больных пожилого возраста с АГ убедительно показали статистически значимое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне традиционной антигипертензивной терапии (диуретики и/или бета-адреноблокаторы). На этом основании в рекомендации по АГ (JNC, 1997; WHO/ISH 1993, 1999) включено положение о необходимости лечения АГ у пожилых. Следует заметить, что в большинство отмеченных выше исследований включались больные с систоло-диастолической гипертонией.

В связи с этим возник вопрос о необходимости, эффективности и безопасности лечения у пожилых больных ИСАГ. Ответ на этот вопрос был получен после проведения четырех хорошо спланированных (плацебо кон-

тролируемых, рандомизированных, многоцентровых) исследований (табл. 31). Мета-анализ трех из них показал, что активное лечение ИСАГ, по сравнению с плацебо, привело к снижению общей смертности на 17%, сердечно-сосудистой смертности - на 25%. Совокупные фатальные и нефатальные осложнения уменьшились на 32% для всех сердечно-сосудистых осложнений, на 37% для инсультов и на 25% для инфаркта миокарда и внезапной смерти (Staessen J.A., 2000). При этом благоприятный эффект гипотензивной терапии оказался даже более выраженным, чем у людей молодого возраста. Переносимость лечения была достаточно хорошей. Все это позволило с полным основанием говорить о безопасности и необходимости медикаментозного снижения АД у больных ИСАГ.

Ключевой стратегией и непременным условием выбора метода лечения АГ является его доказанная эффективность в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В полной мере это относится к терапии ИСАГ. Вместе с тем, в силу особенностей формирования первичной ИСАГ, необходимо учитывать и влияние предполагаемого способа лечения на основной фактор патогенеза заболевания – повышенную жесткость аорты. Ниже рассмотрим возможности использования различных классов препаратов с точки зрения этих двух позиций.

В Европейских рекомендациях 2007 г. для лечения АГ приводятся пять основных групп препаратов с доказанным влиянием на сердечно-сосудистый риск: тиазидовые и тиазидоподобные диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы АПФ (ИАПФ), антагонисты кальция (АК) и блокаторы АТ₁-рецепторов (БАР). В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии в особых клинических ситуациях могут использоваться α -адреноблокаторы и агонисты центральных I₁-имидазолиновых рецепторов (Российские рекомендации по АГ, 2008). Однако использование последних не приводит к улучшению прогноза АГ. Все эти базисные лекарственные средства воздействуют в основном на патогенетические механизмы АГ: БАБ снижают активность симпатoadреналовой системы; ИАПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов воздействуют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему; АК действуют непосредственно на сердце и сосуды; гипотензивные эффекты диуретиков реализуются преимущественно через почки.

Таблица 31

Многоцентровые исследования по лечению ИСАГ

Исследования	Материалы	Результаты
SHEP 1991	4736 рандомизированных больных старше 60 лет. САД - 160-219, ДАД < 90 мм рт.ст. В течение 4,5 лет получали хлорталидон или атенолол	АД=143/68 мм рт. ст. Снижение частоты инсультов на 37%. коронарных осложнений на 25%, всех основных сердечно-сосудистых осложнений на 32%, общей летальности на 13%
Syst-Eur 1997	4692 рандомизированных больных старше 60 лет. САД - 160-219, ДАД < 95 мм рт.ст. В течение 2 лет получали нитрендипин с возможным добавлением эналаприна	Снижение АД на 23/7 мм рт.ст., частоты инсультов - на 44%, всех сердечно-сосудистых осложнений - на 31%, сердечно-сосудистой смертности - на 27%, общей летальности - на 14%
Syst-China 1998	1235 рандомизированных больных. САД - 170, ДАД = 86 мм рт.ст. В течение 2 лет получали нитрендипин с возможным добавлением каптоприла или гидрохлоротиазида	Снижение АД на 20/5 мм рт.ст., инсультов - на 38%, сердечно-сосудистых осложнений - на 37%, сердечно-сосудистой смертности - на 39%, общей летальности на 39%
HYVET 2008	3845 рандомизированных больных старше 80 лет, 1248 из них (32,5%) – с ИСАГ. САД - 173, ДАД = 91 мм рт.ст. В течение 2,1 года получали индапамид SR с возможным добавлением периндоприла	Снижение АД на 15/6,1 мм рт.ст., частоты фатальных инсультов - на 39%, общей летальности - на 21%, любых сердечно-сосудистых осложнений - на 34%, случаев ХСН – на 64%

Диуретики

В практику лечения АГ введены в конце 1950-х гг. Во многих странах мира диуретики являются самыми распространенными средствами и относятся к препаратам первого ряда в лечении АГ. К несомненным достоинствам этих препаратов можно отнести их низкую стоимость, высокую эффективность, хорошую переносимость и доказанное положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных АГ. Существенным аргументом данного эффекта диуретиков является тот факт, что при их длительном приеме и стойкой нормализации АД отмечается регрессия ГЛЖ.

Гипотензивный эффект диуретиков связан с подавлением реабсорбции натрия на уровне дистальных извитых канальцев с последующим увеличением натрий- и диуреза, уменьшения объема циркулирующей плазмы и, в конечном итоге, снижении минутного объема – одного из основных гемодинамических параметров, определяющих уровень АД. Кроме того, под влиянием диуретиков происходит перемещение Na^+ из клеток во внеклеточное пространство, что обуславливает снижение реактивности сердца и сосудов. Необходимо учитывать и тот факт, что многие другие гипотензивные средства при длительном приеме ведут к рефлекторной задержке натрия и воды, что снижает их эффективность. Назначение диуретиков совместно с такими препаратами обеспечивает и усиливает гипотензивный эффект.

В широкомасштабных клинических исследованиях доказано, что длительное лечение диуретиками способно увеличить продолжительность и качество жизни больных ИСАГ. Так, в исследовании SHEP наблюдались больные ИСАГ в среднем возрасте 72 года. В результате активного лечения, основой которого был хлорталидон в дозе 12,5-25 мг или атенолол 25 мг/сут, выявлено статистически значимое снижение частоты инсультов, не смертельных инфарктов миокарда и всех сердечно-сосудистых осложнений (табл. 31).

Совсем недавно завершилось проспективное рандомизированное исследование HYPET (Hypertension in the Very Elderly Trial, 2008), где оценивалась эффективность терапии диуретиком индапамид SR (Арифонретард[®]), при необходимости, в комбинации с ИАПФ периндоприлом в дозе 2-4 мг/сут., по сравнению с плацебо. Результаты показали, что лечение, основанное на индапамиде, существенно снижает смертность от инсультов и общую летальность. Риск развития ХСН в группе вмешательства уменьшил-

ся на 64% (!) (Beckett N.S., 2008). Уникальность исследования заключается в возрасте обследуемых лиц: все пациенты были старше 80 лет. Таким образом, впервые в рамках столь крупного контролируемого многоцентрового исследования получено убедительное доказательство необходимости и безопасности активного медикаментозного лечения АГ у очень пожилых лиц. Следует подчеркнуть, что до завершения HYVET ни одно из ранее проведенных исследований не обладало достаточной статистической силой для ответа на вопрос, есть ли польза от лечения АГ у людей в возрасте ≥ 80 лет. А итоги мета-анализов рандомизированных испытаний были неоднозначными: при явном снижении риска инсультов смертность от всех причин имела тенденцию к увеличению. Подавляющее большинство включенных в исследование HYVET лиц были жителями Восточной Европы (в том числе России) и Китая – 95%. Это позволяет прямо экстраполировать результаты изыскания на пациентов с АГ, проживающих в РФ.

Заметим, что треть обследованных (а это около 1250 человек) страдали ИСАГ. Отличаются ли результаты лечения индапамидом SR в этой подгруппе, на сегодняшний день остается невыясненным и требует дальнейшего анализа базы данных HYVET.

Сведения о воздействии тиазидовых диуретиков на артериальную ригидность противоречивы. С одной стороны, по способности улучшать эластические свойства сосудов тиазидовые диуретики уступали эналаприлу, валсартану и фелодипину. С другой - при длительном применении диуретик в наибольшей степени снижал ПД, по сравнению с каптоприлом, атенололом, дилтиаземом и клонидином. А.И. Мартыновым (2002) продемонстрировано улучшение растяжимости аорты под воздействием индапамида. Хороший эффект индапамида по снижению СРПВ на аорте отмечен С.В. Недогодой (2005). Комбинация индапамида с амилоридом в одинаковой степени, что и периндоприл, улучшала растяжимость общей сонной артерии при девятимесячном курсе лечения (Girerd X., 1998). Низкодозовая комбинация индапамида с периндоприлом значительно эффективнее снижала центральное ПД (на 13 мм рт. ст.), по сравнению с атенололом (исследование REASON; London G.M., 2004). Способность диуретиков уменьшать отраженную волну нашла свое подтверждение не во всех исследованиях на данную тему (Laurent S., 2006).

Как правило, суточная доза диуретиков назначается в утренние часы в 1-2 приема. Все тиазидовые и тиазидоподобные диуретики одинаково эф-

фективны в эквивалентных дозах. Наиболее часто в лечении АГ используются гидрохлортиазид (гипоtiaзид), индапамид (арифон) и хлорталидон (гигротон). Среди перечисленных средств особое внимание заслуживает индапамид (Арифон), препарат III поколения. Индапамид, наряду с диуретическим действием обладает вазодилатирующим эффектом, не влияет на выделение с мочой калия, не ведет к задержке в организме мочевой кислоты и практически не влияет на липидный спектр крови. Новая форма препарата с замедленным высвобождением – Арифон-ретард – не вызывает нежелательных при постоянном приеме пиков концентрации в сыворотке крови и обеспечивает контроль АД в течение суток. Особое значение эти положительные свойства арифона-ретард приобретают в пожилом и старческом возрасте, когда АГ часто сопровождается метаболическими и ортостатическими расстройствами.

Возможные побочные действия тиазидовых диуретиков: гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипергликемия, дислипидемия, гиповолемия и повышение вязкости крови. Надо заметить, что в используемых для лечения АГ дозах, метаболические побочные действия диуретиков незначительны и при правильном ведении больного обычно не требуется прекращать лечение. Гиперлипидемия встречается только у чувствительных больных в первые четыре недели лечения, и ее можно ослабить с помощью диеты, бедной жирами. Повышенные концентрации холестерина и/или триглицеридов нельзя априори считать противопоказанием к использованию диуретиков, поскольку вероятность гиперлипидемических эффектов у больных с нормальным содержанием липидов ниже, чем у больных с гиперлипидемией. Гиперурикемия, развившаяся в процессе лечения диуретиками, при отсутствии подагры, не является противопоказанием к дальнейшему применению диуретиков и не требует антиурикемической терапии. Противопоказаниями к назначению тиазидовых диуретиков являются гипокалиемия, подагра, тяжелая печеночная недостаточность, непереносимость сульфаниламидных препаратов, беременность и период лактации. Это не относится к индапамиду.

Антагонисты кальция

Введены в клиническую практику в конце 1960-х годов. В настоящее время существует довольно большое число АК, представленных тремя химическими группами – производные дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина. Лечебный эффект АК обусловлен их воздействием на серд-

це и сосудистую систему. В основе гипотензивного действия АК лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию и тем самым уменьшать ОПСС. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у АК дигидропиридинового ряда и наименее – у кардиоселективных АК. Наибольшей вазоселективностью обладают амлодипин, фелодипин и лацидипин. Ведущую роль в гипотензивном действии верапамила и дилтиазема играет уменьшение сердечного выброса, обусловленное отрицательным хроно- и инотропным эффектами этих кардиоселективных АК.

По некоторым фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам АК можно подразделить также на препараты I и II, III поколения. Основными недостатками препаратов I поколения (нифедипин, верапамил и дилтиазем) являются короткий период действия и наличие целого ряда побочных эффектов, включая снижение выживаемости больных при длительном лечении нифедипином. Препараты II и III поколения включают пролонгированные формы нифедипина, верапамила, дилтиазема и вновь синтезированные тех же химических групп (дигидропиридина, фенилалкиламина, бензотиазепина), которые с одной стороны, более активные и специфичные для определенных тканей, а с другой стороны – более долгодействующие. В целом АК II и III поколения имеют более длительное и специфическое действие, минимально влияют на функции миокарда, что позволяет использовать их с меньшими ограничениями. АК короткого действия (нифедипин, верапамил, дилтиазем и никардипин) необходимо назначать в 3-4 приема. АК средней длительности (фелодипин, исрадипин) принимают 1-2 раза в день. Препараты длительного и сверхдлительного действия (амлодипин, нифедипин-XL, верапамил-ретард, дилтиазем-ретард, фелодипин-ретард, исрадипин-ретард) используют однократно в сутки.

Убедительные основания для использования АК в лечении ИСАГ получены при анализе данных многоцентровых исследований Syst-Eur и Syst-China. Как показано в табл. 31, оба испытания оценивали эффективность дигидропиридинового АК длительного действия нитрендипина на представителях, соответственно, европейской и азиатской популяций. Основной вывод из исследований сводится к необходимости снижения САД для уменьшения риска осложнений ИСАГ.

Прямой релаксирующий эффект на гладкомышечный тонус, по видимому, является причиной снижения сосудистой жесткости под влияни-

ем дигидропиридиновых АК. Прежде всего это относится к нитрендипину (Guerin, 1992), фелодипину (Asmar R.G., 1993). Механизм действия АК представляется следующим. Прием препарата приводит к расширению артерий мелкого и среднего калибра, не влияя существенно на жесткость аорты и магистральных сосудов. Это вызывает уменьшение интенсивности волны отражения от периферических отделов сосудистого русла, и следовательно, снижение индекса прироста и САД в аорте.

Наглядной иллюстрацией сказанному могут служить результаты исследования CAFÉ - ASCOT (Conduit Artery Function Evaluation, a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, 2006). В субисследование были включены 2199 человек. Сравнивали влияние на центральное АД двух режимов комбинированной гипотензивной терапии - амлодипин ± периндоприл и ателолол ± тиазидный диуретик бендрофлуметиазид. Несмотря на одинаковую степень снижения периферического САД и ПД, центральное САД и ПД на фоне терапии, основанной на амлодипине, было ниже на 4,3 и 3,0 мм рт. ст., соответственно (рис. 35).

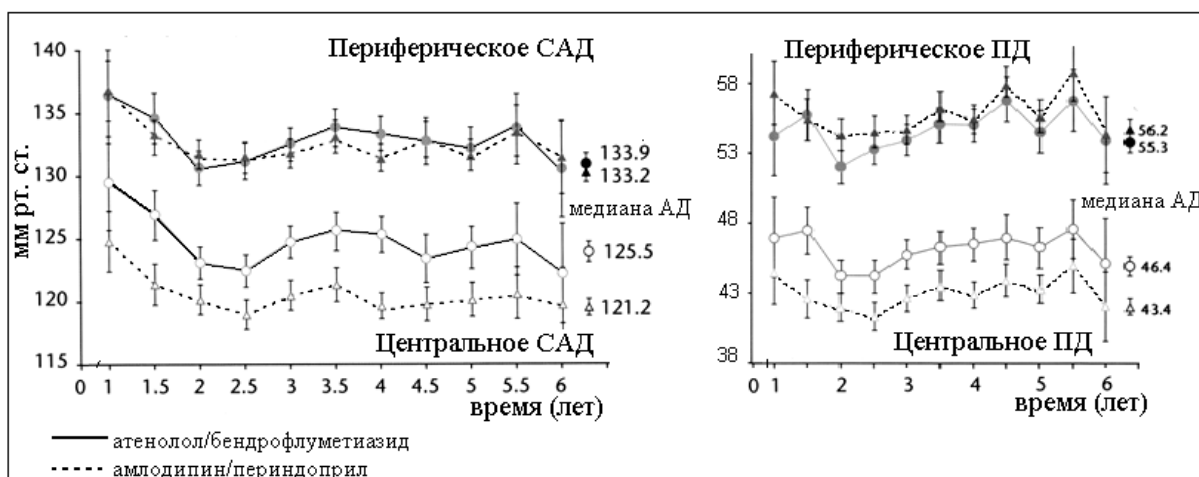
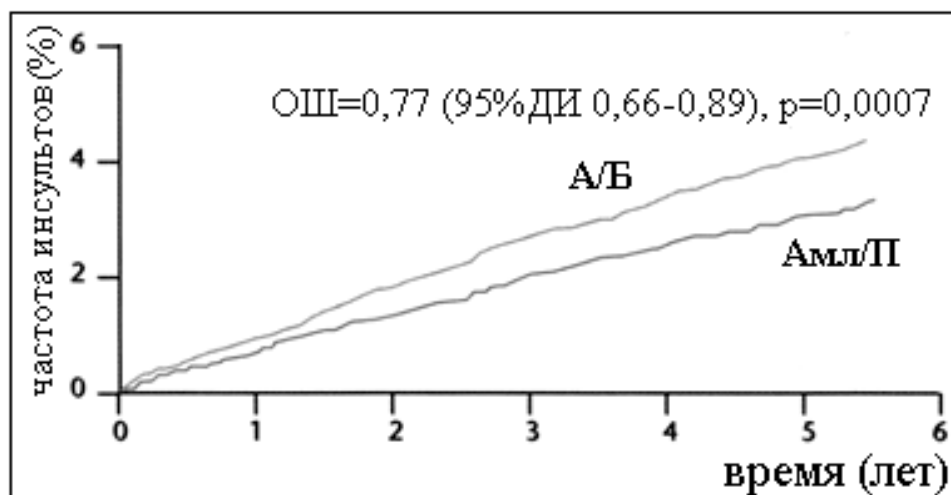


Рисунок 35. Различия в динамике периферического и центрального САД и ПД в исследовании CAFÉ – ASCOT (по Poulter N.R., 2005).

Это сопровождалось достоверным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, инсультов (рис. 36).



А/Б – атенолол/бендрофлуметиазид; Амл/П – амлодипин/периндоприл

Рисунок 36. Частота инсультов в исследовании CAFÉ – ASCOT
(по Poulter N.R., 2005).

Примечательно, что при этом отсутствовали существенные различия в динамике жесткости аорты по каротидно-феморальной СРПВ. Следовательно, причиной снижения центрального АД явилось воздействие амлодипина на отраженную волну давления. Кроме того, исследователями CAFÉ – ASCOT отмечено значимое замедление ЧСС под воздействием бета-адреноблокатора атенолола. Урежение пульса, с одной стороны, приводит к увеличению ударного объема, с другой – обуславливает возвращение отраженной пульсовой волны в систолу. Это могло ослабить эффективность снижения ПД в аорте под влиянием атенолола.

Мы имеем собственный опыт использования АК пролонгированного действия амлодипина у больных АГ пожилого и старческого возраста. Целью данной работы явился сравнительный анализ влияния амлодипина (**Нормодипин®**, «Гедеон Рихтер», Венгрия) и комбинированного альфа- и бета-адреноблокатора карведилола (**Акридилол®**, «Акрихин», Россия) на уровень периферического пульсового АД.

В подгруппу амлодипина вошло 26, в подгруппу карведилола – 43 пациента. Всем обследуемым исходно проводили СМАД, после чего открытым способом назначали амлодипин в стартовой дозе 5 мг/сут или карведилол 25мг/сут. В случаях недостижения целевого уровня офисного АД (<140/90 мм рт. ст.), к терапии добавляли ретардную форму индапамида в дозе 1,5 мг/сут. Длительность терапии составила 8 недель. По окончании курса всем пациентам осуществляли повторное СМАД.

Средняя курсовая доза амлодипина составила $9,2 \pm 1,8$ мг/сут, карведилола - $40,1 \pm 13,2$ мг. Комбинация амлодипин+индапамид использовалась у 4 больных (15,4%), карведилол+индапамид - у 20 пациентов (46,5%). Уровни САД, ДАД и ПД на фоне приема амлодипина и карведилола достоверно снизились (табл. 32).

Таблица 32

Параметры СМАД на фоне приема амлодипина и карведилола

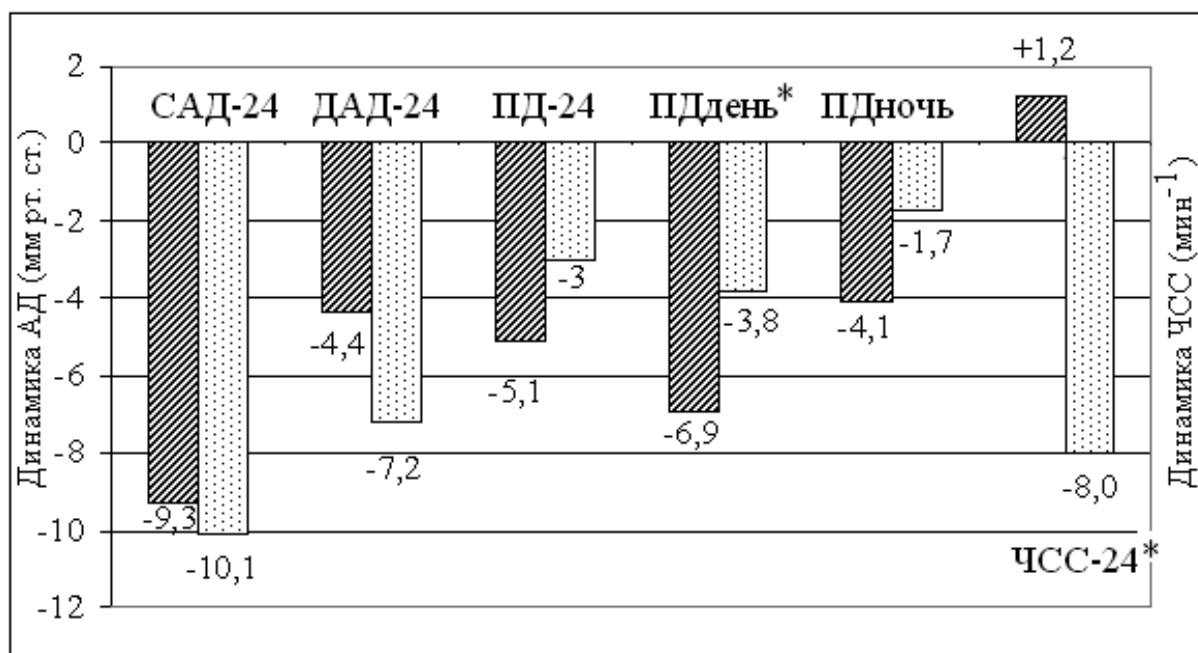
	Амлодипин (n=26)				Карведилол (n=43)			
	Исходно		8 неделя		Исходно		8 неделя	
	Ме	ИИ	Ме	ИИ	Ме	ИИ	Ме	ИИ
САД-24	134,8*	130-142	126,0	120-127	136,0*	126-145	122,1	113-130
ДАД-24	81,3*	74-84	73,8	69-78	75,6*	70-83	68,9	63-74
ПД-24	56,2*	51-64	54,6	46-58	55,6*	45-65	52,3	45-61
ЧСС-24	69,3	61-71	70,5	65-74	76,3*	70-81	65,7	63-72

Примечание: параметры СМАД указаны в мм рт. ст.

* - P по Вилкоксоу $< 0,05$.

Различной, как и ожидалось, была динамика ЧСС-24: при использовании карведилола отмечалось достоверное урежение пульса, на фоне амлодипина – отсутствие его динамики за сутки и учащение в период дневной активности. Наши данные согласуются с результатами CAFÉ-ASCOT Trial, где терапия на основе ателолола приводила к уменьшению ЧСС в среднем на $13,2 \text{ мин}^{-1}$, в то время как комбинация на основе амлодипина – всего на $2,6 \text{ мин}^{-1}$.

Сравнительный анализ динамики ПД продемонстрировал в два раза меньшую степень его снижения днем под влиянием карведилола, по сравнению с амлодипином (рис. 37). Более того, в 30,2% случаев на фоне приема карведилола отмечен рост ПД или отсутствие его динамики (в подгруппе амлодипина таких больных было вдвое меньше). Причин меньшего, по сравнению с амлодипином, эффекта карведилола на уровень ПД может быть несколько. Во-первых, возможно неодинаковое влияние препаратов на жесткость аорты. В данном фрагменте работы мы не проводили повторное определение жесткости аорты.



* - различия между подгруппами достоверны (p по Манну-Уитни <0,05)

Рисунок 37. Динамика параметров СМАД на фоне приема амлодипина (левые столбики) и карведилола (правые столбики)

Такая оценка была осуществлена в исследовании CAFÉ-ASCOT, где различия в динамике СРПВ при лечении ателололом и амлодипином отсутствовали. Во-вторых, причиной недостаточного снижения ПД может быть периферический вазоспазм, увеличивающий отраженную пульсовую волну. Однако карведилол, в отличие от большинства других бета-адреноблокаторов, обладает вазодилатирующим эффектом, что косвенно подтверждается выраженным (на 9,2%) снижением ДАД в подгруппе. Кроме того, карведилол, по литературным сведениям, в большей степени уменьшал ДАД, чем метопролол. Таким образом, можно согласиться с мнением группы исследователей CAFÉ-ASCOT о том, что основной причиной различного влияния режимов терапии, основанных на АК и бета-адреноблокаторе является значимое замедление ЧСС под воздействием последнего.

Нами впервые проанализирована динамика параметров кратковременных подъемов АД на фоне лечения амлодипином и карведилолом. Несмотря на уменьшение среднесуточного САД и ПД под влиянием карведилола, пиковые САД и ПД в подгруппе не изменялись, в то время как значительно снизилась максимальная ЧСС. По-видимому, карведилол, прежде всего, снижает «базальное» АД, то есть соответствующее критериям нормотонии. В условиях экстремальных повышений АД влияние препарата на САД и ПД

выражено в меньшей степени, что, вероятно, обусловлено урежением пиковой ЧСС. Прием амлодипина, напротив, приводил к снижению ПД и САД на высоте кратковременных эпизодов АГ. Это может уменьшать прессорную динамическую нагрузку на миокард.

Таким образом, антагонист кальция амлодипин, по сравнению с бета-альфа-адреноблокатором карведилолом, приводил к большему снижению среднедневного ПД, уменьшению ПД на высоте кратковременных эпизодов АГ и не влиял на уровень ЧСС. Это позволяет рекомендовать амлодипин как один из гипотензивных препаратов для целенаправленного снижения ПД у больных АГ пожилого и старческого возраста.

Побочные действия АК можно подразделить на сердечно-сосудистые (синусовая бради-, тахикардия, замедление атрио-вентрикулярной проводимости, снижение сократимости миокарда, гипотония, гиперемия, приливы, головная боль, головокружение, пастозность конечностей) и экстракардиальные (нервно-психические и диспептические расстройства, аллергические реакции и синдром отмены). Частота и выраженность побочных эффектов в основном зависит от дозы препарата и его групповой принадлежности.

Основными противопоказаниями к назначению АК являются: гиперчувствительность к препарату, синусовая брадикардия (кардиоселективные), дисфункция синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III ст., некомпенсированная ХСН, инфаркт миокарда, осложненный острой сердечно-сосудистой недостаточностью, гипотония, выраженный аортальный стеноз, беременность (первые 3 мес.) и период лактации.

АК не влияют на липидный и углеводный обмен и не противопоказаны при обструкции дыхательных путей, сахарном диабете, перемежающейся хромоте и болезни Рейно. Эти качества АК обуславливают их безопасность и, в совокупности с вышеприведенными свойствами, широкую применимость у больных ИСАГ старшего возраста.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) регулирует уровень АД и водно-солевой гомеостаз. Активация этой системы является од-

ним из ключевых звеньев в патогенезе АГ. Главным эффекторным медиатором РААС является ангиотензин II. Его действие в органах и тканях опосредуется через специфические ангиотензиновые рецепторы, главным из которых является рецептор 1 типа (АТ₁). Основные патофизиологические эффекты ангиотензина II сводятся к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, гипертрофии сердца и резистивных сосудов.

В 1970-е годы начались поиски методов и средств воздействия на РААС, которые увенчались успехом – созданием препаратов, ингибирующих ангиотензин-превращающий фермент – каптоприла (1977) и эналаприла (1980). Сейчас известно и используется в клинической практике более десяти ИАПФ. К препаратам короткого действия (8-12 ч.), требующим 2-3 кратного приема, относятся каптоприл и метиоприл. Препараты среднего действия (12-24 ч., 2-х кратный прием): зофеноприл и эналаприл. Препараты длительного действия (≥ 24 ч.), которые можно принимать 1 раз в сутки: лизиноприл, периндоприл, трандолаприл, фозиноприл, мозексиприл.

К настоящему времени ИАПФ прошли достаточно широкую клиническую апробацию в длительных, многоцентровых, контролируемых испытаниях. По гипотензивному эффекту они сравнимы с тремя другими базисными препаратами – БАБ, диуретиками и АК.

Следует отметить, что ИАПФ снижают тонус не только резистивных (мелкие артерии и артериолы), но и емкостных сосудов (вен), что ведет к гемодинамической разгрузке сердца (снижению пред- и постнагрузки). Не менее важно, что гипотензивный эффект ИАПФ не сопровождается существенным изменением кровотока в органах-мишенях. Более того, ИАПФ благоприятно действуют на морфо-функциональное состояние органов-мишеней. Основой такого действия кроме системного снижения АД является блокада локальных РААС (почечных, сердечных, сосудистых).

Доказано, что ИАПФ восстанавливают функцию эндотелия по освобождению NO, нарушенную у больных АГ, оказывают антиишемическое и антиатерогенное действие, могут предотвратить развитие и вызвать регрессию ГЛЖ и улучшить его диастолическую функцию. Торможение ремоделирования миокарда под влиянием ИАПФ приводит к снижению риска развития фибрилляции предсердий. ИАПФ оказывают также антипротеинурическое и нефропротекторное действие, что замедляет развитие нефроангиосклероза и ХПН. Постепенное снижение АД и его стабилизация уменьшают частоту инсультов (в комбинации с тиазидовыми диуретиками). В целом доказано, что успешное лечение больных АГ ингибиторами АПФ способно уменьшить риск

развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество у больных АГ.

Влияние терапии, основанной на ИАПФ, на риск осложнений ИСАГ в отдельных контролируемых исследованиях не изучалось. Однако сравнительный анализ отдаленных эффектов «новых» (АК, ИАПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов к ангиотензину II) и «традиционных» (бета-адреноблокаторы и диуретики) классов препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста показал, что ИАПФ оказывают одинаковое влияние на прогноз, по сравнению с АК, бета-адреноблокаторами или диуретиками (исследования CAPP, STOP-Hypertension 2, ALLHAT). Лишь в исследовании ANBP-2 (2003) доказаны преимущества ИАПФ (эналаприл) перед диуретиком по снижению сердечно-сосудистого риска у лиц с АГ старше 65 лет (только в подгруппе мужчин). Однако предметом изучения при этом была систоло-диастолическая АГ.

Современный подход к ведению АГ, в том числе у пожилых, диктует необходимость комбинированного лечения у большинства больных. В недавно завершившемся крупном клиническом испытании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, 2008) проверялась гипотеза о преимуществе фиксированных комбинаций гипотензивных средств как первой линии терапии АГ у лиц старшего возраста. С этой целью было рандомизировано 11454 пациента в возрасте 68,4 года. Среднее АД на момент включения составило 145,4/80 мм рт. ст., то есть большинство пациентов соответствовали критериям ИСАГ. Сравнивали два режима фиксированных комбинаций – ИАПФ беназеприл + АК амлодипин и беназеприл + диуретик гидрохлоротиазид. Анализ результатов выявил преимущество сочетания АК и ИАПФ (на 20%) в снижении риска сердечно-сосудистых событий. Важно отметить, что гипотензивный эффект режимов терапии был практически одинаковым. Лучшая эффективность комбинации АК + ИАПФ (амлодипин + периндоприл) по влиянию на прогноз АГ, по сравнению с бета-адреноблокатором атенололом в сочетании с тиазидным диуретиком, была продемонстрирована в исследовании ASCOT (2005). В группе амлодипин + периндоприл отмечено достоверное снижение коронарных конечных точек на 13%, инсультов - на 23%, сердечно-сосудистой смертности - на 24%, общей летальности – на 11%. Однако полностью экстраполировать эти данные на больных АГ старшего возраста не представляется возможным в силу относительно небольшой доли пожилых пациентов, включенных в исследование.

В экспериментальных и клинических работах на разных группах больных доказана способность ИАПФ как самостоятельно, так и в составе комбинации с диуретиком или АК, уменьшать жесткость сосудистой стенки. Одним из первых, где отмечалось снижение СРПВ на фоне приема ИАПФ периндоприла, было исследование COMPLIOR (2001). Это утверждение справедливо также для квинаприла, лизиноприла, эналаприла и зофеноприла (Toroughian J., 1998; Asmar R.G., 2001; Jiang X.J., 2005). Таким образом, можно думать о «класс-эффекте» ИАПФ по отношению к артериальной ригидности. Подтверждением сказанному являются наши данные о влиянии длительной гипотензивной терапии на уровень ПД.

Мы сравнили среднюю длительность и интенсивность лечения АГ при повышении ПД и при отсутствии его роста за десятилетний период наблюдения 164 больных АГ в поликлинических условиях. Оказалось, что при отсутствии роста ПД длительность лечения ИАПФ и среднегодовое количество групп препаратов достоверно преобладали (табл. 33).

Таблица 33

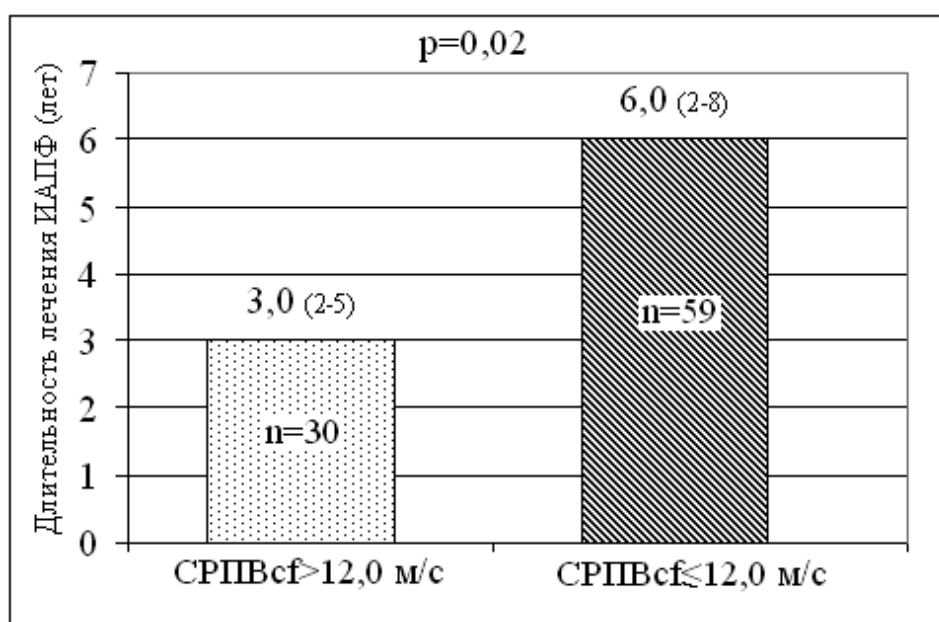
Десятилетняя динамика ПД в зависимости от длительности и интенсивности медикаментозной терапии АГ

	$\Delta\text{ПД} \leq 0$, n=82		$\Delta\text{ПД} > 0$, n=82		P
	Me	ии	Me	ии	
Длительность лечения ИАПФ	6,0	3 9	4,0	2 7	0,015
Длительность лечения диуретиками	3,0	0 4	2,0	0 4	нд
Длительность лечения БАБ	2,0	0 6	0,0	0 6	нд
Длительность лечения АК	0,0	0 4	0,0	0 3	нд
Среднее количество классов препаратов в год	1,3	1 2	1,0	1 1	0,003

Примечание: $\Delta\text{ПД}$ (мм рт. ст.) – динамика ПД за 10 лет наблюдения; P – достоверность различий по Манну-Уитни; БАБ – бета-адреноблокаторы.

Данный факт подтвердился при корреляционном анализе: степень изменения ПД за период наблюдения обратно коррелировала с длительностью приема ИАПФ ($r=-0,25$; $p=0,003$) и средним количеством классов препаратов ($r=-0,32$; $p=0,001$). Таким образом, контроль над ПД был эффективнее при использовании ИАПФ в составе комбинированного лечения АГ. Учитывая патогенетическую взаимосвязь ПД и

жесткости крупных сосудов, мы оценили возможное влияние характера и длительности лечения АГ на жесткость аорты, оцениваемой по каротидно-феморальной СРПВ. Оказалось, что СРПВ к концу периода наблюдения была обратно пропорциональна длительности приема ИАПФ ($r = -0,25$; $p = 0,015$) и не связана с другими характеристиками лечения. Соответственно, у больных с высокой жесткостью аорты (СРПВ $>12,0$ м/с) медиана длительности лечения ИАПФ была в два раза меньше, чем при нормальной СРПВ (рис. 38).



СРПВcf – каротидно-феморальная СРПВ

Рисунок 38. Жесткость аорты в зависимости от длительности лечения ИАПФ..

Уменьшение сосудистой жесткости под влиянием ИАПФ, по-видимому, достигается различными путями. Во-первых - за счет прямого подавления вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II и дилатации периферических сосудов. Во-вторых - посредством восстановления функции эндотелия, а, значит, выработки эндотелий-релаксирующих сосудистых факторов. В третьих, ИАПФ могут тормозить продукцию коллагена в матрице, поскольку РААС является мощным стимулятором этого процесса. Наконец, возможное влияние на восстановление эластичности аорты, оказывает тканевый противовоспалительный эффект ИАПФ (Laurent S., 2008). Как видно, ИАПФ (как и АК) воздействуют, преимущественно, на динамическую составляющую сосудистой жесткости - тонус гладкой мускулатуры. Нет достоверных данных о возмож-

ности влияния ИАПФ на структурный компонент жесткости. Неизвестно, сохраняется ли этот эффект при длительном лечении или отмене препарата.

Среди побочных эффектов ИАПФ чаще всего встречается сухой кашель (15-20%), нарушение вкуса, гипотония и связанные с ней головокружения, головная боль, усталость, повышение мочевины и креатинина в крови, гиперкалиемия. Противопоказаниями к назначению ИАПФ служат повышенная чувствительность к препарату, прогрессирующая азотемия при двустороннем стенозе почечных сосудов или стенозе артерии единственной почки, гиперкалиемия, беременность и лактация.

Блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина II (сартаны)

Эта сравнительно новая группа гипотензивных средств появилась в 1980 г. (лосартан). Сейчас известно уже несколько лекарственных средств, блокирующих АТ₁-ангиотензиновые рецепторы (БАР). Наиболее известны и апробированны в клинической практике лосартан, валсартан, эпросартан, кандесартан, телмисартан и ирбесартан.

Эти препараты блокируют следующие эффекты ангиотензина II, имеющие отношение к патогенезу АГ: вазопрессорное действие, высвобождение альдостерона, катехоламинов, развитие гипертрофии миокарда. Сартаны совместимы с другими базисными гипотензивными препаратами – диуретиками, БАБ, АК. При этом они лучше переносятся больными, чем ИАПФ. В частности, значительно реже возникает сухой кашель. Препараты не влияют на функцию почек, уменьшают протеинурию, оказывает благоприятное влияние на метаболизм мочевой кислоты, увеличивая ее экскрецию. Имеются данные о том, что блокаторы рецепторов к АТ II (лосартан) способны вызвать регрессию ГЛЖ, причем более выраженную, чем атенолол.

Контролируемые рандомизированные исследования последних лет продемонстрировали снижение смертности и сердечно-сосудистых осложнений включая, прежде всего, инсульты, при лечении сартанами. У больных СД эти эффекты на примере лосартана проявились еще более отчетливо наряду с выраженным нефропротективным воздействием (исследования LIFE - Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension, 2002; RENAAL – Reduction of End Points In NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan, 2001). Достоверное снижение риска новых случаев СД отмечено при ис-

пользовании лосартана, кандесартана и валсартана (LIFE, SCOPE, VALUE – Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, 2004).

До недавнего времени основным показанием к использованию БАР являлась плохая переносимость (чаще всего из-за кашля) ИАПФ. На сегодняшний день эти показания расширились. БАР могут использоваться как средство выбора при АГ в сочетании с диабетической нефропатией в стадии МАУ и протеинурии, ГЛЖ, ХСН, постинфарктным кардиосклерозом, фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом.

Сведений о преимуществах БАР при лечении ИСАГ в пожилом и старческом возрасте, к сожалению, недостаточно. Субисследование вышеупомянутого LIFE Study продемонстрировало, что у лиц с ИСАГ в возрасте 55-80 лет с ЭКГ-признаками ГЛЖ лосартан оказался более эффективным, чем атенолол, в предупреждении смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и случаев впервые выявленного сахарного диабета. Следует подчеркнуть, что снижение риска инсультов при ИСАГ (на 40%) значительно превышало таковое в общей группе больных, включенных в исследование LIFE (на 21%; рис. 39).

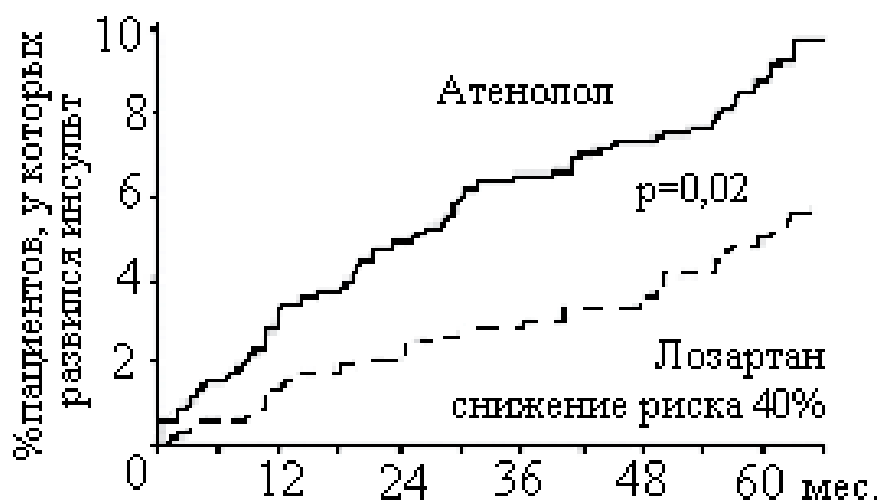


Рисунок 39. Снижение риска инсульта у больных ИСАГ в субисследовании LIFE (по Kjeldsen S.E., 2002).

Субанализ испытания SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, 2003) среди 1518 больных ИСАГ 2 степени также показал, что лечение кандесартаном на 42% уменьшает риск инсультов, по сравнению с традиционной терапией АГ, преимущественно основанной на тиазидных диуретиках. Хорошая эффективность эпросартана по предотвращению повтор-

ных инсультов выявлена в исследовании MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke – Eprosartan for Secondary Prevention, 2005). Интересно, что в качестве препарата сравнения здесь был использован нитрендипин, хороший церебропротективный потенциал которого был зафиксирован в Syst-Eur Study. Однако отдельного анализа действия эпросартана при ИСАГ не проводилось.

Складывается впечатление об особом, не зависящем от уровня САД, церебропротективном эффекте данного класса препаратов, хотя по своему гипотензивному эффекту сартаны не имели преимуществ перед другими классами препаратов. Эта гипотеза нашла свое клиническое подтверждение в исследовании ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors, 2003), однако ожидаемые преимущества телмисартана перед ИАПФ рамиприлом в профилактике инсультов не подтвердились в недавно завершившемся испытании ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial, 2008).

Выявлена хорошая переносимость сартанов больными ИСАГ. Так, в сравнительном исследовании Val-Syst Study (2003) при одинаковой эффективности по снижению АД прием 160 мг валсартана сопровождался достоверно более низкой частотой побочных эффектов (20,2%), по сравнению с амлодипином (31,9%).

В ряде работ отмечена способность БАР (эпросартана) хорошо снижать ПД, что принципиально важно в лечении ИСАГ (de la Sierra A., 2004). По-видимому, это связано с влиянием АТ₁-блокаторов на сосудистую жесткость. В литературе имеются убедительные доказательства снижения СРПВ и центрального АД под влиянием лосартана, телмисартана, валсартана, кандесартана и ирбесартана (Laurent S., 2008). Механизм воздействия сартанов на сосудистую жесткость, по всей вероятности, аналогичен ИАПФ.

Основные побочные эффекты БАР: головокружение, головная боль, слабость, кашель, отеки, повышение активности аланинтрансаминазы, редко – ортостатическая гипотония, дискомфорт в эпигастральной области, шелушение кожи на ладонях, гиперкалийемия. Следует отметить, что аналогичное побочное действие встречалось у больных АГ, получавших плацебо, примерно с той же частотой. Таким образом, перечисленные побочные эффекты, за исключением головокружения, присущего всем гипотензивным препаратам, едва ли напрямую можно связать с действием БАР.

Противопоказаниями к назначению АТ₁-блокаторов являются гиперчувствительность к препарату или его компонентам, тяжелые нарушения функции почек, беременность и лактация.

Бета-адреноблокаторы

Гипотензивные свойства первого бета-адреноблокатора пропранолола были установлены в 1960-х годах при лечении больных ИБС. В последующие годы были созданы несколько десятков лекарственных средств со свойствами бета-адреноблокаторов, которые отличаются от пропранолола рядом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, что отражается на их эффективности и побочных действиях.

Первое поколение БАБ было неселективным, то есть препараты в равной мере блокировали β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Известно, что в миокарде человека преобладают β_1 -рецепторы (80%), в то же время в других органах (bronхи, периферические сосуды и др.) – преобладают β_2 -рецепторы. Их блокада неселективными БАБ может привести к ряду нежелательных побочных действий – бронхоспазму, констрикции периферических сосудов, метаболическим нарушениям и пр. Второе поколение БАБ преимущественно ингибирует β_1 -адренорецепторы, что и послужило основанием обозначить их как кардиоселективные (атенолол, метопролол, бетаксолол, бисопролол). Эти препараты имеют преимущества при назначении больным с рядом сопутствующих заболеваний (заболевания с обструкцией бронхов, заболевания периферических артерий). Однако надо помнить, что кардиоселективность снижается или полностью исчезает при применении больших доз препаратов и поэтому они не являются полностью безопасными для больных АГ с перечисленными выше сопутствующими заболеваниями.

В последние годы появились новые БАБ, обладающие наряду с бета-адреноблокирующим действием, способностью вызывать вазодилатацию. Эти препараты можно условно назвать препаратами БАБ III поколения. Механизмы вазодилатирующего эффекта этих средств различны и сводятся к стимуляции β_2 -адренорецепторов (целипролол), или α -адренорецепторов (карведилол, картеолол, лабетолол), или высвобождению из эндотелиальных клеток оксида азота (небиволол).

Гипотензивный эффект БАБ обусловлен их действием на β - и α -адренорецепторы сердца, почек и резистивных сосудов. Блокада β -

адренорецепторов сердца приводит к снижению ЧСС и ударного объема, а в конечном итоге, к снижению минутного объема. Блокада β -адренорецепторов юкста-гломерулярного аппарата почек снижает секрецию ренина и в конечном итоге активности всей системы РААС, что сопровождается вазодилатацией и увеличением диуреза, то есть снижением периферического сопротивления и минутного объема. Блокада α -адренорецепторов и стимуляция β_2 -адренорецепторов сосудов, наряду с освобождением эндотелий релаксирующего фактора (NO) способствует вазодилатации резистивных сосудов, то есть снижению ОПСС.

Первые крупномасштабные исследования по лечению пожилых больных АГ с помощью БАБ (STOP-Hypertension, MRC-Elderly) продемонстрировали несомненную пользу от активного лечения АГ в пожилом возрасте и при ИСАГ (SHER, 1991). Однако следует иметь в виду, что эффект от лечения сравнивался с плацебо. Позднее проведенный мета-анализ позволил говорить о том, что БАБ уступают диуретикам в способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения АГ у пожилых (Messerly F.H., 1998). Современные контролируемые испытания различных режимов терапии у пожилых больных ИСАГ выявили меньшую эффективность БАБ по сравнению с антагонистами РААС (LIFE).

Таким образом, если в молодом возрасте БАБ можно считать препаратами первого ряда медикаментозной терапии АГ, у пожилых пациентов с ИСАГ это утверждение не имеет достаточных оснований. Одним из возможных тому объяснений может явиться недостаточная способность бета-адреноблокаторов уменьшать сосудистую жесткость. Этот факт зафиксирован в рассмотренных выше исследованиях REASON и ASCOT, где БАБ атенолол в меньшей степени снижал центральное АД, по сравнению с комбинациями периндоприл/индапамид и амлодипин/периндоприл. Примечательно, что БАБ не уступали АК или ИАПФ в способности снижать СРПВ, в первую очередь, за счет гипотензивного эффекта. Однако они увеличивали отраженную волну давления, вследствие урежения ЧСС и, возможно, периферического вазоспазма.

Побочные действия БАБ наиболее часто отмечаются со стороны сердечно-сосудистой (синусовая брадикардия, замедление атрио-вентрикулярной проводимости, усугубление сердечной недостаточности, нарушение кровообращения в конечностях) и бронхолегочной (бронхоспазм) системы. Кроме того, отмечаются метаболические сдвиги (гипоглике-

мия у больных сахарным диабетом 1 типа, увеличение триглицеридов и ХС липопротеидов очень низкой плотности, снижение ХС липопротеидов высокой плотности), диспептический синдром (запоры, поносы, тошнота), импотенция и синдром отмены. Эти нежелательные проявления встречаются прежде всего у пожилых лиц, имеющих соответствующие факторы риска развития указанных осложнений: склонность больных к брадикардии и исходное нарушение атриовентрикулярной проводимости, клинически выраженную ХСН, кардиомиопатию, атеросклероз периферических артерий, эндартериит, исходно измененный спектр липидов. Перечисленные побочные действия со стороны самого сердца свойственны БАБ всех 3 поколений, но реже встречаются при назначении препаратов, обладающих собственной симпатомиметической активностью. Другие осложнения характерны в основном для неселективных БАБ и реже возникают при использовании кардиоселективных БАБ.

Противопоказания к использованию БАБ относятся в первую очередь к неселективным и большим дозам селективных БАБ (бронхиальная астма, атрио-вентрикулярная блокада II-III степени, перемежающаяся хромота, брадикардия, дисфункция синусового узла, неконтролируемая ХСН без выраженной тахикардии, гипотония (САД \leq 100 мм рт.ст.), кардиогенный шок). При хронической обструктивной болезни легких возможно назначение небольших доз высокоселективных пролонгированных БАБ.

В последние годы особый интерес исследователей вызывают медикаментозные средства, не относящихся к гипотензивным, но обладающие способностью уменьшать жесткость аорты. Так, опубликованы сведения о снижении СРПВ под влиянием антагониста альдостерона спиронолактона. Его высокоселективный аналог эплеренон был так же эффективен, как амлодипин, в снижении СРПВ у пожилых больных АГ (Laurent S., 2008). Имеются данные зарубежных авторов (Laurent S., 2006) об уменьшении сосудистой ригидности под воздействием ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафила), гиполипидемических средств (статинов и эзетимиба), сахароснижающих препаратов (глитазонов), эстрогенов, блокаторов ускоренного гликозилирования конечных продуктов (алагебриум, ALT-711).

В 90-х годах прошлого века была установлена высокая активность нитровазодилататоров (нитратов) по влиянию на отраженную волну давления в силу их прямого релаксирующего воздействия на гладкомышечные клетки. Изосорбида мононитрат в дозе 60 мг вызывал большее снижение индекса при-

роста и центрального ПД, по сравнению с капотеном, эпросартаном и плацебо (Stokes G.S., 2003). Имеются единичные сообщения о влиянии нитратов на СРПВ по аорте (Wang H., 2001). По нашим данным, через 5 минут после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина каротидно-радиальная СРПВ, отражающая жесткость периферических сосудов, снизилась с 10,2 до 9,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$; $n = 215$). Интересно, что при существенном снижении ПД и САД (в нашем исследовании - на 8 и 7 мм рт. ст., соответственно) прием нитратов вызывает лишь небольшие сдвиги ДАД (падение на 2 мм рт. ст.). Эти наблюдения позволяют всерьез рассматривать перспективы использования при ИСАГ относительно дешевых и доступных пролонгированных моонитратов. Однако оснований для широкого внедрения вышеуказанных препаратов в практику лечения ИСАГ на сегодняшний день недостаточно.

Сведения о возможностях и перспективах лечения ИСАГ различными классами лекарственных препаратов суммированы в табл. 34.

Итак, резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что препаратами первого ряда у больных ИСАГ должны считаться тиазидоподобные или тиазидовые диуретики и пролонгированные дигидропиридиновые АК, либо их комбинация.

Использование других классов из числа основных вполне допустимо при наличии дополнительных показаний. ИАПФ или АТ₁-блокаторы следует применять в составе комбинаций с препаратами первой линии, особенно у больных АГ с сопутствующими ХСН, ГЛЖ, нефропатией, сахарным диабетом.

Бета-адреноблокаторы назначаются у больных пожилого возраста с ИСАГ только в определенных ситуациях: при ИБС (постинфарктный кардиосклероз), систолической дисфункции ЛЖ, глаукоме.

Тактика лечения

Всем больным ИСАГ следует в полном объеме проводить немедикаментозное лечение. При этом наибольшее значение имеет ограничение поваренной соли, поскольку избыточное ее потребление увеличивает жесткость аорты. В России из-за низкой приверженности больных к немедикаментозному лечению, медикаментозную терапию рекомендуется назначить сразу, независимо от степени АГ.

Медикментозное лечение ИСАГ

Препарат (класс препаратов)	Снижение сердечно-сосудистого риска по результатам КРИ	Снижение сосудистой жесткости (по СРПВ, растяжимости аорты или сонной артерии)	Снижение уровня центрального ПД и/или индекса прироста
<i>Гипотензивные средства</i>			
Диуретики	Да SHER, 1991; HYVET, 2008	Да Girerd X., 1998; Мартынов А.И., 2002; Недогода С.В., 2005	Да REASON, 2004
Антагонисты кальция	Да Syst-Eur, 1997; Syst-China, 1998	Да Asmar R.G., 1993	Да CAFÉ – ASCOT, 2006
ИАПФ	Недостаточно данных*	Да COMPLIOR, 2001	Да REASON, 2004*; CAFÉ – ASCOT, 2006**
АТ₁-блокаторы	Да LIFE-ISH Substudy, 2002; SCOPE, 2003	Да Ichihara A., 2006	Да Mahmud A., 2002
Бета-адреноблокаторы	Да, по ср. с плацебо (SHER, 1991) Хуже эффект по ср. с лосартаном (LIFE-ISH Substudy, 2002) и диуретиками (Messerly F.H., 1998)	Да Simon A.C., 1985	Хуже эффект по ср. с амлодипином/ периндоприлом (CAFÉ – ASCOT, 2006)

Препарат (класс препаратов)	Снижение сердечно-сосудистого риска по результатам КРИ	Снижение сосудистой жесткости (по СРПВ, растяжимости аорты или сонной артерии)	Снижение уровня центрального АД и/или индекса прироста
<i>Другие лекарственные средства</i>			
Нитраты	Нет данных	Да Wang H., 2001	Да Stokes G.S., 2003
Силденафил (Виагра)	Нет данных	Да Vlachopoulos C., 2003	Да Vlachopoulos C., 2003
Антагонисты альдостерона	Нет данных	Да White W.B., 2003	Нет данных
Статины, эзетимиб	Нет данных	Да Giannattasio C., 1997; Mäki-Petäjä K.M., 2007	Нет данных
Сахароснижающие препараты (пиоглитазон)	Нет данных	Да*** Nakamura T. (2004)	Нет данных
Алагебриум (ALT-711)	Нет данных	Да Kass D.A. (2001)	Нет данных

Примечание: КРИ – контролируемые рандомизированные исследования

* - в сочетании с индапамидом

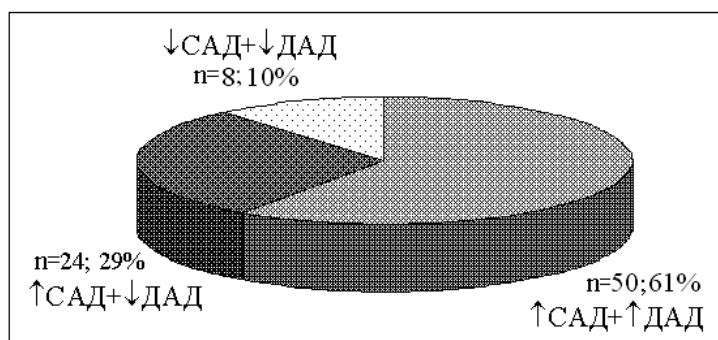
** - в сочетании с амлодипином

*** - у больных сахарным диабетом

Целевой уровень АД должен быть таким же, что и в общей популяции гипертоников, то есть меньше 140/90 мм рт.ст. Вопрос о целесообразности дальнейшего снижения САД остается открытым. По крайней мере, по результатам мета-анализа ряда крупных исследований минимальный риск инсульта, в том числе повторного, достигается при АД < 130/80. При тяжелой (САД > 180 мм рт. ст.) и длительно нелеченной гипертензии АД целесообразно и допустимо снижать на первом этапе до 160 мм рт. ст. Темп снижения при этом должен быть медленным. Затем, если позволяет состояние больного (отсутствуют головокружение, тошнота, стенокардия и другие признаки преходящего нарушения мозгового и коронарного кровообращения), до целевого уровня. Необходимость двухэтапного снижения АД обусловлена тем, что в большинстве случаев пожилые больные с исходно высоким САД страдают атеросклерозом экстракраниальных и коронарных артерий. Резкое падение АД может привести к нарушению мозгового и коронарного кровообращения. В целом, при лечении пожилых больных с ИСАГ необходимо добиваться снижения САД от 15% до 30% от исходного уровня.

Оптimum диастолического АД, который должен быть достигнут на фоне лечения, точно не установлен. Группа исследователей SHEP на основании дополнительного анализа базы данных пришла к заключению, что больные, достигшие уровня ДАД < 70 и, особенно, < 60 мм рт. ст. имели худший прогноз заболевания. Большая сердечно-сосудистая и общая смертность при АД < 120/60 мм рт. ст. была зарегистрирована в мета-анализе семи исследований INDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention). Проблема избыточного снижения ДАД актуальна при ИСАГ еще и потому, что это может приводить к нежелательному приросту ПД. Так, в испытании STOP - Hypertension 2 «сверхнормализация» ДАД приводила к росту ПД и формированию ИСАГ у леченных больных (Safar M.E., 2000).

В этой связи мы изучили закономерности динамики ПД у 164 больных АГ за десять лет наблюдения в амбулаторных условиях. За данный период ПД увеличилось у 82 (50,0%) больных в среднем на 12,0 мм рт. ст. Десятилетняя динамика ПД положительно коррелировала с динамикой САД ($r=+0,76$, $p<0,001$). Взаимосвязь с динамикой ДАД была значительно слабее ($r=+0,23$, $p=0,03$). Мы проанализировали изменения САД и ДАД у пациентов с приростом ПД (рис. 40).



↑САД,↑ДАД – рост САД и ДАД, ↓САД,↓ДАД - снижение САД и ДАД за период наблюдения

Рисунок 40. Десятилетняя динамика САД и ДАД у больных АГ с ростом ПД.

Как видно, лишь в 8 из 82 случаев (4,9% от всей выборки) ПД нарастало на фоне уменьшения САД и ДАД. В 90% наблюдений рост ПД был связан с увеличением САД. Таким образом, в реальной клинической практике при лечении АГ среднетерапевтическими дозами гипотензивных препаратов не следует опасаться нежелательного повышения ПД, так как его увеличение в долгосрочном временном масштабе связано с приростом САД, то есть с отсутствием должного контроля АГ.

Поскольку пожилые больные более чувствительны к любым лекарствам и у них чаще возникают различные побочные действия, лечение ИСАГ у этой категории пациентов должно проводиться под строгим контролем лечащего врача с привлечением смежных специалистов. АД измеряется ежедневно или два раза в день в позиции сидя и стоя. Регулярно регистрируется ЭКГ, определяется функция почек, электролиты крови и мочи. Контроль за состоянием мозгового кровообращения должен также быть регулярным и осуществляться врачом-неврологом.

Как правило, лечение необходимо начинать с малых доз гипотензивных препаратов (вдвое меньше общетерапевтической), увеличивая их постепенно под ежедневным контролем АД из-за высокой вероятности развития ортостатической гипотонии. Так как подавляющее большинство пожилых больных ИСАГ имеют высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений АГ, основой медикаментозного лечения должна быть комбинированная терапия, включающая два и более класса гипотензивных средств, а также, при соответствующих показаниях, статины и аспирин. После достижения и стабилизации целевого уровня АД следует попы-

таться перейти на поддерживающую терапию, изменение дозы и/или числа препаратов.

Поддерживающее лечение лучше проводить пролонгированными (24-х часовой контроль АД при однократном приеме) и комбинированными препаратами с фиксированной дозировкой. Применение препаратов пролонгированного действия повышает приверженность пожилых больных назначенному лечению и обеспечивает постоянство регуляции АД. Среди диуретиков таким требованиям в полной мере отвечает **индапамид SR** (замедленного высвобождения), известный в России как Арифон-ретард, среди антагонистов кальция - **амлодипин** (норваск, нормодипин).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Способ диагностики ИСАГ_{смад} и СДАГ_{смад} по стандартным параметрам СМАД

Коэффициенты дискриминантной функции представлены в таблице.

Параметры СМАД	ИСАГ _{смад}	СДАГ _{смад}
	К _{1j}	К _{2j}
ДАД-24 (А1)	1,240	1,028
Вариабельность САД-24 (А2)	0,364	0,036
ДАДдень (А3)	0,352	0,630
ПДдень/САДдень (А4)	337,616	314,929

Примечание: ДАД-24 – среднесуточное ДАД; ПДдень/САДдень – отношение среднедневного ПД к среднедневному САД

Используя указанные величины, определяются коэффициенты F₁ и F₂ по формулам:

$$F_1 = -137,471 + 1,240 \times A_1 + 0,364 \times A_2 + 0,352 \times A_3 + 337,616 \times A_4$$

$$F_2 = -128,063 + 1,028 \times A_1 + 0,036 \times A_2 + 0,630 \times A_3 + 314,929 \times A_4$$

Если значение F₁ больше или равно значению F₂ это ИСАГ_{смад}; если F₁ меньше F₂ – СДАГ_{смад}. Коэффициент канонической корреляции R=0,62, статистика Л-Уилкиса – 0,60, χ^2 – 115,666 при P=0,00001, правильность распознавания - 78,6%.

Способ оценки жесткости аорты по результатам активной ортостатической пробы

Коэффициенты дискриминантной функции представлены в таблице.

Переменные	Градации	К _{1j}	К _{2j}
ΔПД (А ₁)	0 – ΔПД ≤ 0;	2,78	1,09
	1 - ΔПД > 0		
ОХС (А ₂)	0 – ОХС < 5,0 ммоль/л	5,58	4,10
	1- ОХС ≥ 5,0 ммоль/л		

Примечание: ОХС – общий холестерин сыворотки крови; ΔПД – разница ПД в ортостазе и в положении лежа

Формулы для расчета прогностических коэффициентов:

$$F_1 = -4,10 + 2,78 \times A_1 + 5,58 \times A_2$$

$$F_2 = -2,29 + 1,09 \times A_1 + 4,14 \times A_2$$

Если значение F_1 больше или равно F_2 жесткость аорты расценивается как высокая (СРПВсf > 13 м/с), если F_1 меньше F_2 – жесткость аорты не увеличена (СРПВсf ≤ 13 м/с). Коэффициент R=0,34, статистика Л-Уилкиса – 0,88, χ^2 – 22,818 при P=0,00001, правильность распознавания - 78,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов.- М.: МЕДпресс-информ, 2002.- 296 с.
2. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев.- М.: Геотар-Медиа, 2006.- 432 с.
3. Взаимосвязь вариабельности артериального давления, синусового ритма сердца и структурно-функциональных характеристик миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / В.П. Носов, Н.Н. Боровков, М.Т. Сальцева и др. // Клиническая медицина.- 2004.- № 9.- С. 20-24.
4. Вихман, Е.А. Клинические особенности изолированной систолической артериальной гипертензии у мужчин пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Е.А. Вихман.- Новосибирск, 2005.- 23 с.
5. Гельцер, Б.И. Суточный профиль артериального давления и его взаимосвязь с вегетативной регуляцией сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии у пожилых / Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников // Кардиология.- 2001.- № 4.- С. 55-56.
6. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, М.Н. Алехин и др. // Кардиология.- 2003.- № 10.- С. 99-104.
7. Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Ю.И. Афанасьева, С.Л. Кузнецова и Н.А. Юриной.- М.: Медицина, 2004.- 768 с.
8. Горбунов, В.М. Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией / В.М. Горбунов // Кардиология.- 1997.- №1.- С. 66-69.
9. Гринштейн, Ю.И. Доклиническая диагностика поражения почек при гипертонической болезни / Ю.И. Гринштейн, В.В.Шабалин // Кардиоваск. терапия и профил.- 2003.- Т. 2, № 4.- С. 50-53.
10. Дзизинский, А.А. Хроническая сердечная недостаточность / А. А. Дзизинский, А. Р. Фукс.- Иркутск: [РИО ИГИУВ], 1995.- 202 с.
11. Дзизинский, А.А. Атеросклероз / А.А. Дзизинский.- Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1997.- 280 с.
12. Дзизинский, А.А. Среднесуточное пульсовое артериальное давление как маркер ремоделирования сосудов и миокарда у больных гипертонической болезнью / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, С.Г. Куклин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.- 2006.- №5.- С. 69-72.
13. Дзизинский, А.А. Артериальная жесткость как новый фактор оценки прогноза артериальной гипертензии / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.- 2006.- №6.- С. 209-215.
14. Дзизинский, А.А. Динамика пульсового давления в ортостатической пробе: взаимосвязи с факторами риска, поражением сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / А.А. Дзизин-

- ский, К.В. Протасов, С.Г. Куклин, Д.А. Синкевич // Кардиология.- 2008.- №10.- С. 19-23.
15. Дзизинский, А.А. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертонией / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, О.В.Федоришина // Лечащий врач.- 2008.- № 6.- С. 108-110.
 16. Дзизинский, А.А. Пульсовое давление и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертонией старшего возраста / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов // Успехи геронтологии.- 2008.- Т. 21, № 2.- С. 270-275.
 17. Диспропорциональность суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа / Ю.В. Котовская, Л.А. Лобанкова, В.В. Толкачева, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия.- 2003.- Т. 9, № 2.- С. 59-63.
 18. Значение факторов риска в возникновении цереброваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью по данным пятилетнего наблюдения / Н.Л. Афанасьева, В.Ф. Мордовин, Г.В. Семке, С.Е. Пекарский // Рос. кардиол. журн.- 2006.- № 6.- С. 77-81.
 19. Ишемическая болезнь почек: некоторые клинические аспекты проблемы / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2004.- Т. 3, № 3 (часть 1).- С. 66-73.
 20. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская.- М., 2007.- 432 с.
 21. Комиссаренко, И.А. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых. Этиология, патогенез, особенности диагностики и лечения / И.А. Комиссаренко, О.М. Милюкова, Л.Б. Лазебник // Клинич. геронтология.- 2001.- № 1-2.- С. 36-41.
 22. Комиссаренко, И.А. Показатели суточного мониторирования артериального давления и функция почек у больных старших возрастов с артериальной гипертонией / И.А. Комиссаренко, Л.Б. Лазебник, С.В. Левченко // Клинич. геронтология.- 2004.- № 7.- С. 29-35.
 23. Кузьмин, О.Б. Легкая дисфункция почек у больных эссенциальной гипертонией: клинические проявления и лекарственная терапия / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, С.В. Чуб // Нефрология.- 2004.- Т. 8, №3.- С. 15-20.
 24. Куклин, С.Г. Краткосрочная нестабильность при гипертонической болезни (Анализ. Прогноз) / С.Г. Куклин, А.А. Дзизинский - Иркутск: Изд-во Иркутского ГИУВа.- 2003.- 200 с.
 25. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) / Д.В. Преображенский, А.В. Маренич, А.В. Романова и др. // Рос. кардиол. журн.- 2000.- №3.- С. 79-86.
 26. Моисеев, В.С. АРГУС. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 448 с.
 27. Мухин, А.Н. Поражение почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия) / А.Н. Мухин, В.В. Фомин // Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова.- М.: Медиа Медика, 2005.- С. 265-288.

28. Мясников, А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А.Л. Мясников. - М.: Медгиз, 1965.- 615 с.
29. Нестеров, А.П. Изменения глазного дна при гипертонической болезни / А.П. Нестеров // Клинич. офтальмология.- 2001.- Том 2, № 4.- С. 131-134.
30. Носов, В.П. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и состояния кровотока в сонных артериях у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / В.П. Носов, Н.Н. Боровков, Н.И. Козенкова // Артериальная гипертензия.- 2005.- Том 11, №1.- С. 41-44.
31. Обзор результатов многоцентровых исследований у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией / J.A. Staessen, J.-G. Wang. L. Thijs et al. // Артер. гипертенз.- 2000.- Том 6, № 2.- С. 68-71.
32. Оганов, Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р.Г. Оганов // Кардиология.- 1999.- Т. 39.- № 2.- С. 4-9.
33. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии) / А.И. Мартынов, С.К. Терновой, О.Д. Остроумова, В.Е. Сеницын // Кардиология.- 2002.- №5.- С. 19-22.
34. Протасов, К.В. Особенности кратковременных стресс-индуцированных подъемов артериального давления у больных гипертонической болезнью / К.В. Протасов, А.А. Дзизинский, С.Г. Куклин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.- 2005.- №7.- С. 104-108.
35. Протасов, К.В. Реактивность сосудов мышечного типа и тонус вегетативной нервной системы при изолированной систолической артериальной гипертензии / К.В. Протасов, А.А. Дзизинский, С.Г. Куклин, Д.А. Синкевич // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.- 2006.- №5.- С. 152-156.
36. Протасов, К.В. Жесткость сосудистой стенки: клиничко-патогенетические взаимосвязи с поражением сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии / К.В. Протасов, А.А. Дзизинский, Д.А. Синкевич // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.- 2006.- №2.- С. 192-198.
37. Протасов, К.В. Новый метод диагностики изолированной систолической артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления / К.В. Протасов, А.А. Дзизинский // Вестн. новых мед. технологий.- 2008.- Т. 15, №2.- С. 125-128.
38. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М.В. Ощепкова, П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян и др. // Тер. арх.- 2002.-№ 12.-С.21-24.
39. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, О.В. Вихирева и соавт. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.- 2001.- № 2.- С. 3-7.
40. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации, проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» / Ю.А. Баланова, А.Д. Деев, В.М. Иванов и др. - М.: Медицина для вас, 2005.- 144 с.

41. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой.- М.: Медиа Медика.- 2005.- 784 с.
42. Связь показателей суточного мониторирования артериального давления с изменением структуры стенок артерии по данным проспективного исследования / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, С.Е.Пекарский и др. // Тер. арх.- 2006.- Т. 78.- № 12.- С. 46-49.
43. Синкевич, Д.А. Изолированная систолическая артериальная гипертензия среди сельского населения Иркутской области / Д.А. Синкевич, К.В. Протасов, А. А. Дзизинский, Ю.Н. Краснова // Человек и здоровье: материалы всерос. конгр.- Иркутск, 2004.- С. 92-93.
44. Сомова, В.В. Исследование дна глаза в трансформированном свете при гипертонической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Сомова.- Одесса, 1988.- 20 с.
45. Цереброваскулярная патология при изолированной систолической гипертензии у лиц пожилого возраста / Т.Э. Поворинская, Е.В. Ощепкова, А.И. Кугоев и др. // Практикующий врач.- 2000.- № 2.- С. 35-37.
46. Циркадный ритм артериального давления: хронобиологические критерии нормотонии и гипертензии / П. Куджини, Т. Кавасаки, Л. Ди Пальма и др. // Физиология человека.- 1991.- Т. 17.- С. 73-79.
47. Цфасман, А.З. Систолическая гипертензия у людей старших возрастов / А.З. Цфасман. - М.: Медицина, 1985.- 160 с.
48. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка.- М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
49. Школьникова, Е.Э. Изолированная систолическая артериальная гипертензия: суточный профиль артериального давления, качество жизни, эффекты индапамида: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Е.Э. Школьникова.- М., 1998.- 18 с.
50. Шмидт, Р. Физиология человека / Р. Шмидт, Г. Тевс.- М.: Мир, 2005.- 865 с.
51. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC // J. Hypertens.- 2007.- Vol. 25, N 6.- P. 1105-1187.
52. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study / E. Malacco, N. Vari, V. Capuano et al. // Clin. Ther.- 2003.- Vol. 25.- P. 2765-2780.
53. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke / N. Witt, T.Y. Wong, A.D. Hughes et. al. // Hypertension.- 2006.- Vol. 47.- P. 975-981.
54. Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni et al. // J. Hypertens.- 1998.- V.16.- P. 1335-1343.
55. Alterations in left ventricular wall stress and coronary circulation in patients with isolated systolic hypertension / S. Ohtsuka, M. Kakihana, H. Watanabe et al. // J. Hypertens.- 1996.- Vol. 14, N 11.- P. 1349-1355.
56. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan / M. Kikuya, J.A. Staessen, Ohkubo T. et al. // Stroke.- 2007.- Vol. 38, N 4.- P. 1161-1166.

57. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study / E. Dolan, L. Thijs, Y. Li et al. // *Hypertension*.- 2006.- Vol. 47.- P. 365-370.
58. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / Y. Li, J.G. Wang, E. Dolan et al. // *Hypertension*.- 2006.- Vol. 47, N3.- P. 359-364.
59. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension / P. Verdecchia, C. Porcellatti, G. Schilattci et al. // *Hypertension*.- 1994.- V. 24.- P.793-801.
60. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension / A.M. Dart, C. Silagy, E. Dewar et al. // *Eur. Heart J.*- 1993.- V 14, N 11.- P. 1465-1470.
61. Aortic interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure / J.M. Tartiere, D. Logeart, M.E. Safar et al. // *J. Hum. Hypertens.*- 2006.- Vol. 20.- P. 213-219.
62. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age / S. Meaume, A. Benetos, O.F. Henry et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.*- 2001.- Vol. 21.- P. 2046.
63. Aortic stiffness as an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R.G. Asmar et al. // *Hypertension*.- 2002.- Vol. 39.- P.10-15.
64. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R.G. Asmar. et al. // *Hypertension*.- 2001.- Vol. 37.- P. 1236-1241.
65. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The atherosclerosis risk in communities study / R. Klein, A.R. Sharrett, B.E.K. Klein et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 2000.- Vol. 20.- P. 1644-1650.
66. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam study / M.K. Ikram, F.J. de Jong, J.R. Vingerling et al. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*.- 2004.- Vol. 45.-P. 2129-2134.
67. Arterial hypertension difficult to control in the elderly patient. The significance of the "white coat effect" / P. Amado, N. Vasconcelos, I. Santos et al. // *Rev. Port. Cardiol.*- 1999.- Vol. 18, N 10.- 897-906.
68. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study / F.U. Mattace-Raso, A.H. van den Meiracker, W.J. Bos et al. // *J Hypertens.*- 2007.- Vol. 25, N 7.- P. 1421-1426.
69. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease / T. Weber, J. Auer, M. F. O'Rourke et al.// *Circulation*.- 2004.- Vol. 109.- P. 184-189.
70. Arteriolar length-diameter (L:D) ratio: a geometric parameter of the retinal vasculature diagnostic of hypertension / L.A. King, A.V. Stanton, P.S. Sever et al. // *J. Hum. Hypertens.*- 1996.- Vol. 10.- P. 417- 418.
71. Asmar, R.G. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and PWV in essential hypertension / R.G. Asmar, A. Benetos // *Am. J. Cardiol.*- 1993.- Vol. 72.- P. 794-798.

72. Asmar, R.G. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications / R.G. Asmar // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*-2001.-Vol.1.- P.387-397.
73. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement / R.G. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian et al. // *Hypertension.*- 1995.-Vol. 26.- P. 485-490.
74. Assessment of the acute arterial effect of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind comparative and crossover study / J. Topouchian, A.-M. Briac, B. Pannier et al. // *J. Hum. Hypertens.*- 1998.- Vol. 12.- P. 181-187.
75. Association of pulse pressure with cardiovascular outcome is independent of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Strong Heart Study / V. Palmieri, R.B. Devereux, J. Hollywood et al. // *Am. J. Hypertens.*- 2006.- Vol. 19, N 6.- P. 601-607.
76. Benowitz, N.L. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking / N.L. Benowitz, A. Hansson, P. Jacob // *Hypertension.*- 2002.- Vol. 39.- P. 1107-1112.
77. Blacher, J. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / J. Blacher, J.A. Staessen, X. Girerd // *Arch. Intern. Med.*- 2000.- Vol. 160.- P. 1085-1089.
78. Blood pressure and heart rate variability in elderly patients with isolated systolic hypertension / S. Muneta, E. Murakami, T. Sumimoto et al. // *J. Hum. Hypertens.*- 1991.- Vol. 5, N 5.- P. 393-398.
79. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome / S.S. Franklin, M.G. Barboza, J.R. Pio, N.D. Wong // *J. Hypertens.*- 2006.- Vol. 24, N 10.- P. 2009-2016.
80. Borhani, N.O. Isolated systolic hypertension in the elderly / N.O. Borhani // *J. Hypertens.*- 1988.- Vol. 6, Suppl. 1.- P. 15-19.
81. Bulpitt, C. Hypertension and the Elderly / C. Bulpitt, C. Rajkumar, N. Beckett // *Clinician's manual.*- London: First. Science Press, 1999.
82. Cao, Y. Ambulatory pulse pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension / Y. Cao, S.P. Zhao, L. Luo // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.*- 2003.- Vol. 28.- P. 379-381.
83. Celentano, A. Relations of pulse pressure and other components of blood pressure to preclinical echocardiographic abnormalities / A. Celentano, V. Palmieri, N. Di Palma Esposito // *Hypertension.*- 2002.- Vol. 20, N 3.- 531-537.
84. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer et al. // *Hypertension.* 2007.- Vol. 50.- P. 197-203.
85. Circadian rhythm of pulse pressure in hypertension: prognostic implications / P. Verdecchia, G.P. Reboldi, F. Angeli et al. // *J. Hypertens.*- 2003.- Vol. 21, Suppl. 4.- P. S220.
86. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function / C. Giannattasio, A.A. Mangoni, M. Failla et al. // *Hypertension.*- 1997.- Vol. 29.- P. 583-586.
87. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the Ameri-

- can Autonomic Society and the American Academy of Neurology (special article) // *Neurology*.- 1996.- Vol. 46.- P. 1470.
88. Dart, A.M. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance / A.M. Dart, B.A. Kingwell // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2001.- Vol. 37.- P. 975-984.
 89. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients / J. Segura, C. Campo, P. Gil et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*- 2001.- Vol. 15.- P. 1616-1622.
 90. Discrepancy between screening blood pressure and ambulatory blood pressure: a community-based study in Ohasama/ A. Aihara, Y. Imai, M. Sekino et al. // *Hypertens. Res.*- 1998.- Vol. 21. P. 127-136.
 91. Domanski, M. Pulse Pressure and Cardiovascular Disease–Related Mortality Follow-up Study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) / M. Domanski, G. Mitchell, M. Pfeffer // *JAMA*.- 2002.- Vol 287.- P. 2677-2683.
 92. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients / H.M. Perry Jr., P.J. Miller, J.R. Fornoff et al. // *Hypertension*.- 1995.- Vol. 25.- P. 587-594.
 93. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in elderly subjects with isolated systolic hypertension / A.C. Pearson, C. Gudipati, D. Nagelhout et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1991.- Vol. 17, N 2.- P. 422-430.
 94. Effect of long-acting isosorbide-5-mononitrate administration on large artery distensibility in patients with essential hypertension / H. Wang, D. Hu, N. Sun et al. // *Hypertens. Res.*- 2001.- Vol. 24.- P. 311-314.
 95. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients / A. Ichihara, Y. Kaneshiro, T. Takemitsu et al. // *J. Hum. Hypertens.*- 2006.- Vol. 20.- P. 787-794.
 96. Effects of chronic administration of enalapril and propranolol on the large arteries in essential hypertension / A.C. Simon, J. Levenson, J.D. Bouthier et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1985.- Vol. 7.- P. 856–891.
 97. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy / S.E. Kjeldsen, B. Dahlöf, R.B. Devereux et al. // *JAMA*.- 2002.- Vol. 288, N 12.- P. 1491-1498.
 98. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance / E. Arosio, S. De Marchi, A. Rigoni et al. // *Eur J Clin Invest.*- 2006.- Vol. 36, N 5.- P. 320-325.
 99. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension / W.B. White, D. Duprez, R. St Hilaire et al. // *Hypertension*.- 2003.- Vol. 42. P. 1021–1026.
 100. Endothelium, aging, and hypertension / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni et al. // *Curr. Hypertens. Rep.*- 2006.- Vol. 8.– P. 84-89.
 101. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / J. Hashimoto, D. Watabe, R. Hatanaka et al. // *Am. J. Hypertens.*- 2006.- Vol. 19.- P. 27-32.
 102. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study / A. Otero, P. Gayoso, F. Garcia et al. // *Kidney Int.*- 2005.- Vol. 99, Suppl.- P. S16-19.

103. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. validation of generalized transfer function / C.-H. Chen, N. Erez, B. Fetics et al. // *Circulation*.- 1997.- Vol. 95.- P. 1827-1836.
104. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *Eur. Heart J*.- 2006.- Vol. 27.- P. 2588-2605.
105. Fang, X.-H. Subtype hypertension and risk of stroke in middle-aged and older chinese a 10-year follow-up study / X.-H. Fang, X.-H. Zhang, Q.-D. Yang // *Stroke*.- 2006.- Vol. 37.- P. 38-43.
106. Franklin, S.S. Hypertension in Older People: Part 1 / S.S. Franklin // *J. Clin. Hypertens*.- 2006.- Vol. 8, N 6.- P. 444-449.
107. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.Y. Roman // *J. Am. Coll. Cardiol*.- 1992.- Vol. 19.- P. 1550-1558.
108. Gardin, J.M. Left ventricular mass in the elderly. The cardiovascular health study / J.M. Gardin, A. Arnold, J.S. Gottdiener // *Hypertension*.- 1997.- Vol. 29.- P. 1095-1103.
109. Giles, T.D. Circadian rhythm of blood pressure and the relation of cardiovascular events / T.D. Giles // *J. Hypertens. Suppl*.- 2006.- Vol. 24.- P. 11-16.
110. Hashimoto J. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / J. Hashimoto, D. Watabe, R. Hatanaka et al. // *Am. J. Hypertens*.- 2006.- Vol. 19.- P. 27-32.
111. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study / S.S. Franklin, W.G. Gustin, N. D. Wong et al. // *Circulation*.- 1997.- Vol. 96.- P. 308-315.
112. Hermans, M.M. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study / M.M. Hermans, R. Henry, J.M. Dekker // *J. Am. Soc. Nephrol*.- 2007.- Vol. 18.- P. 1942-1952.
113. High prevalence of concentric remodeling in elderly individuals with isolated systolic hypertension from a population survey / W.F. Heesen, F.W. Beltman, J.F. May et al. // *Hypertension*.- 1997.- V 29, N 2.- P. 539-543.
114. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians / C. Marcantoni, Li-Jun Ma, C. Federspiel, A.B. Fogo // *Kidney International*.- 2002.- Vol. 62.- P. 172-180.
115. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans: prevalence and risk factor relationships / P.S. Sharp, N. Chaturvedi, R. Wormald et al. // *Hypertension*.- 1995.- Vol. 25.- P. 1322-1325.
116. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia / I.B. Wilkinson, K. Prasad, A. Thomas et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*.- 2002.- Vol. 39.- P. 1005-1011.
117. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation / S.M. Ryan, B.J. Waack, B.L. Weno et al. // *Am. J. Physiol*.- 1995.- Vol. 268.- P. H359-363.
118. Influence of isolated diastolic hypertension identified by ambulatory blood pressure on target organ damage / J.M. Lin, K.L. Hsu, F.T. Chiang et al. // *Int. J. Cardiol*.- 1995.- Vol. 48.- P. 311-316.

119. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension / G. Mulè, S. Cottone, P. Cusimano et al. // *Am. J. Hypertens.*- 2008.- Vol. 21.- P. 35-40.
120. Is isolated systolic hypertension in the elderly more associated with left ventricular hypertrophy and significant carotid artery stenosis than mixed hypertension and isolated diastolic hypertension? / E.B. Ekpo, A.D. White, M.U. Fernando et al. // *J. Hum. Hypertens.*- 1995.- Vol. 9, N 10.- P. 809-813.
121. Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20-year follow-up of the national health and nutrition survey / A.I. Qureshi, M.F. Suri, Y. Mohammad et al. // *Stroke.*- 2002.- Vol. 33.- N 12.- P. 2781-2788.
122. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study / B.M. Psaty, C.D. Furberg, L.H. Kuller et al. // *JAMA.*- 1992.- Vol. 268. -N 10.- P. 1287-1291.
123. Isolated systolic hypertension from a vascular point of view / J.H. Muntinga, W.F. Heesen, A.J. Smit et al. // *J. Vasc. Res.*- 2000.- Vol. 37.- P. 485-493.
124. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction / S.M. Wallace, C.M. McEniery, K.M. Mäki-Petäjä et al // *Hypertension.*- 2007.- Vol. 50.- P. 228-233.
125. James M.A. Arterial baroreceptor-cardiac reflex sensitivity in the elderly / M.A. James, T.G. Robinson, R.B. Panerai // *Hypertension.*- 1996.- Vol. 28. P. 953-960.
126. Jiang, X.J. The comparison of the effect of enalapril and indapamide on the peripheral blood pressure and central blood pressure through pulse wave analysis / X.J. Jiang , Q.Y. Li, Y.Q. Zhang // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*- 2005.- Vol. 33.- P. 885-888.
127. Jones, C.A. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey / C.A. Jones, M.E Francis, M.S. Eberhardt // *Am. J. Kidney Dis.*- 2002.- Vol. 39, N 3.- P. 445-459.
128. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data / F. Boutitie, F. Gueyffier, S. Pocock et al. // *Ann. Intern. Med.*- 2002.- Vol.136, N 6.- P. 438-448.
129. Kannel, W.B. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study / W.B. Kannel, T.R. Dawber, D.L. McGee // *Circulation.*- 1980.- Vol. 61, N 6.- P. 1179-1182.
130. Kannel, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor / W.B. Kannel // *JAMA.*- 1996.- Vol. 275.- P. 1571-1576.
131. Kannel, W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study / W.B. Kannel // *Am. J. Hypertens.*- 2000.- Vol. 13, N 1, Pt. 2.- P. 3S-10S.
132. Kario, K. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor / K. Kario, K. Eguchi, S. Hoshida // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2002.- Vol. 40, N 1.- P. 133-141.

- 133.Keith, N.H. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis / N.H. Keith, H.P. Wagener, M.W. Barker // *Am. J. Med. Sci.*- 1939.- Vol. 197.- P. 332-343.
- 134.Laurent, S. Central aortic blood pressure / S. Laurent, J. Cocroft.- Paris: Les Laboratoires Servier, 2008.
- 135.Left ventricular cardiac structure and diastolic function in isolated systolic hypertension in the elderly / T. Sumimoto, E. Murakami, T. Iwata et al. // *J. Hum. Hypertens.*- 1993.- Vol. 7, N 1.- P. 3-6.
- 136.Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives / C. Cuspidi, S. Meani, C. Valerio et al. // *J. Hypertens.*- 2006.- Vol. 24, N 8.- P. 1671-1677.
- 137.Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. Syst-Eur investigators / G. Parati, S. Omboni, J. Staessen et al. // *J. Hypertens.*- 1998.- Vol. 16.- P. 23-29.
- 138.Mahmud, A. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension.*- 2003.- Vol. 41.- P. 183-187.
- 139.Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London, R.G. Asmar , M.F. O'Rourke et al.// *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2004.- Vol. 43.- P. 92-99.
- 140.Messerli, F.H. Are beta-blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? / F.H. Messerli, E. Grossman, U. Goldbourt // *JAMA.*- 1998.- Vol. 279.- P. 1903-1907.
- 141.Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension /sclerosis in the Atherosclerosis Risk In Communities study / L.D. Hubbard, R.J. Brothers, W.N. King et al. // *Ophthalmology.*- 1999.- Vol. 106.- P. 2269-2280.
- 142.Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study / K. Kario, T. Pickering, Yu. Umeda et al. // *Circulation.*- 2003.- V. 107.- P.1401-1406.
- 143.Nedogoda, S. Indapamide retard versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people / S.V. Nedogoda // *Eur. Heart J.*- 2005.- Abstr. Suppl.- P. 612.
- 144.Nielsen, W.B. Isolated systolic hypertension as a major risk factor for stroke and myocardial infarction and an unexploited source of cardiovascular prevention: a prospective population-based study / W.B. Nielsen, J. Vestbo, G.B. Jensen // *J. Hum. Hypertens.*- 1995.- P. 175-180.
- 145.Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers / K. Kario; T. Matsuo; H. Kobayashi et al. // *Hypertension.*- 1996.- Vol. 27.- P. 130-135.
- 146.Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse / R. Kelly, C. Hayward, A. Avolio, M. O'Rourke // *Circulation.*- 1989.- Vol. 80.- P. 1652-1659.
- 147.Ohkubo, T. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-blood pressure: the Ohasama study / T.

- Ohkubo, A. Hozava, J. Yamaguchi et al. // *J. Hypertens.*- 2002.- Vol. 20.- P. 2183-2189.
148. Orthostatic hypertension due to vascular adrenergic hypersensitivity / N.L. Benowitz, S. Zevin, S. Carlsen et. al. // *Hypertension.*- 1996.- Vol. 28.- P. 42-46.
149. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987–1996 / M.L. Eigenbrodt, K.M. Rose, D.J. Couper et al. // *Stroke.*- 2000.- Vol. 31.- P. 2307–13.
150. Palatini, P. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension / P. Palatini, L. Thijs, J.A. Staessen // *Arch. Intern. Med.*- 2002.- Vol. 162, N 11.- P. 2313-2321.
151. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness / S. Durier, C. Fassot, S. Laurent et al. // *Circulation.*- 2003.- Vol. 108.- 1845-1851.
152. Pini, R. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study / R. Pini, M.C. Cavallini, F. Bencini // *Hypertension.*- 2001.- Vol. 38, N 6.- P. 1372-1376.
153. Poulter, N.R. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure / N.R. Poulter, P.S. Sever.- Birmingham: Sherborne Gibbs Limited, 2005.
154. Plasma homocysteine, aortic stiffness and renal function in hypertensive patients / L.A. Bortolotto, M.E. Safar, E. Billaud et al. // *Hypertension.*- 1999.- Vol. 34.- P. 837-842.
155. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: The Ohasama Study / R. Inoue, T. Ohkubo, M. Kikuya et al. // *Hypertension.*- 2006.- Vol. 48.- P. 877-882.
156. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama / T. Ohkubo, Y. Imai, I. Tsuji et al. // *J. Hypertens.*- 1997.- Vol. 15.- P. 357-364.
157. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension. The Framingham Heart Study / S.S. Franklin, J.R. Pio, N.D. Wong et al. // *Circulation.*- 2005.- Vol. 111.- P. 1121-1127.
158. Predominance of Isolated Systolic Hypertension Among Middle-Aged and Elderly US Hypertensives. Analysis Based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III / S.S. Franklin, M.J. Jacobs, N.D. Wong et al. // *Hypertension.*- 2001.- Vol. 37, N 3.- P. 869-874.
159. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy and remodelling patterns in hypertensive patients: the St. Petersburg study / A.O. Conrady, O.G. Rudomanov, D.V. Zaharov et al. // *Blood Press.*- 2004.- Vol. 13.- P. 101-109.
160. Prevalence of isolated systolic hypertension and analysis on its relative factors in 1002 cases over 80 years old in retirement centers for army officers / Y.-F. Li, J. Cao, L. Fan et al. // *Chinese Med. J.*- 2006.- Vol. 119.- P. 1473-1476.
161. Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort / W.B. Applegate, B.R. Davis, H.R. Black et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.*- 1991.- Vol. 39, N 11.- P. 1057-1064.

162. Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni et al. // *Eur. Heart J.*- 2002.- Vol. 23.- P. 658–665.
163. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur Trial / P.W. De Leeuw, L. Thijs, W.H. Birkenhäger et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*- 2002.- Vol. 13.- P. 2213-2222.
164. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen, J.A. Staessen, C. Torp-Pedersen et al. // *Circulation.*- 2006.- Vol. 113, N 5.- P. 664-670.
165. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: Association with microalbuminuria / M. Cirillo, D. Stellato, M. Laurenzi et al. // *Kidney International.*- 2000.- Vol. 58.- P. 1211–1218.
166. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program / V. Vaccarino, A.K. Berger, J. Abramson et al. // *Am. J. Cardiol.*- 2001.- Vol. 88, N 9.- P. 980-986.
167. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population / A. Benetos, M. Safar, A. Rudnichi et al. // *Hypertension.*- 1997.- Vol. 30.- P. 1410-1415.
168. Recent advances on large arteries in hypertension / M.E. Safar, G.M. London, R.G. Asmar, E.D. Frohlich // *Hypertension.*- 1998.- Vol. 32, N 1.- P. 156-161.
169. Redon, J. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension / J. Redon, Y. Liso, J.V. Losano // *Am. J. Hypertens.*- 1994.- Vol. 7.- P. 801-807.
170. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients / X. Girerd, C. Giannattasio, C. Moulin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1998.- Vol. 31.- P. 1064-1073.
171. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients / K. Kario, K. Eguchi, Yu. Nakagawa et al. // *Hypertension.*- 1998.- Vol. 31.- P. 77-82.
172. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population / H. Leung, J.J. Wang, E. Rojchchina et al. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.*- 2003.- Vol. 44.- P. 2900-2904.
173. Renal insufficiency in treated essential hypertension / S.G. Rostand, G. Brown, K.A. Kirk et al. // *N. Engl. J. Med.*- 1989.- Vol. 320.- P. 684-688.
174. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure The Atherosclerosis Risk In Communities Study / A.R. Sharrett, L.D. Hubbard, L.S. Cooper et al. // *Am. J. Epidemiol.*- 1999.- Vol. 150, N. 3.- P. 263-270.
175. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multi-ethnic study of atherosclerosis / N. Cheung, D.A. Bluemke, R. Klein et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2007.- Vol. 50.- P. 48-55.
176. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives / C. Cuspidi, S. Meani, M. Salerno et al. // *J. Hypertens.*- 2004.- Vol. 22.- P. 2095-2102.
177. Risk factors for coronary heart disease in the prospective Dubbo Study of Australian elderly / L.A. Simons, Y. Friedlander, J. McCallum, J. Simons // *Atherosclerosis.*- 1995.- Vol. 117, N 1.- P. 107-118.

178. Safar, M.E. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors / M.E. Safar // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*- 2001.- Vol. 10, N 2.- P. 257-261.
179. Schillaci, G. Ambulatory arterial stiffness index: merits and limitations of a simple surrogate measure of arterial compliance / G. Schillaci, G. Parati // *J. Hypertens.*- 2008.- Vol. 26.- P. 182-185.
180. Shteingardt, Y.N. Evaluation of the Starr equation for determination of the cardiac output and stroke volume in patients / Y.N. Shteingardt // *Cor Vasa.*- 1966.- Vol. 8, N 1.- P. 62-67.
181. Similar effects of isolated systolic and combined hypertension on left ventricular geometry and function: the LIFE Study / V. Papademetriou, R.B. Devereux, P. Narayan et al. // *Am. J. Hypertens.*- 2001.- Vol. 8.- Pt. 1.- P. 768-774.
182. Stephanis, C.G. On the elastic properties of arteries / C.G. Stephanis, D.E. Mourmouras, D.G. Tsagadopoulos // *J. Biomech.*- 2003.- Vol. 36.- P. 1727-1731.
183. Stokes, G.S. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension / G.S. Stokes, E.S. Barin, K.L. Gilfillian // *Hypertension.*-2003.-Vol. 41.- P. 297-301.
184. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) / V. Papademetriou, C. Farsang, D. Elmfeldt et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2004.- Vol. 44.- P. 1175-1180.
185. Sulbaran, T.A. Isolated systolic hypertension: a new challenge in medicine / T.A. Sulbaran, E.R. Silva, G. Maestre // *J. Hum. Hypertens.*- 2002.- Vol. 16, Suppl 1.- P. 44-47.
186. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin Outcome Study Hypertension / E. Dolan, A. Stanton, L. Thijs et al. // *Hypertension.*- 2005.- Vol. 46.- P. 156-161.
187. Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997;96:1745-9.
188. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study / A.W. Haidler, M.G. Larson, S.S. Franklin, D. Levy // *Ann. Intern. Med.*- 2003.-V. 138.- P. 10-16.
189. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population / R. Antikainen, P. Jousilahti, J. Tuomilehto et al. // *J. Hypertens.*- 1998.- Vol. 16, N 5.- P. 577-583.
190. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / The ONTARGET investigators // *N. Engl. J. Med.*- 2008.- Vol. 358, N 15.- P. 1547-1559.
191. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity / A. Benetos, K. Okuda, M. Lajerni et al. // *Hypertension.*- 2001.- Vol. 37.- P. 381-385.
192. The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III / D.

- Martins, K. Nelson, D. Pan et al. // *J. Gend. Specif. Med.*- 2001.- Vol. 4, N 3.- P. 10-13.
193. The effect of treatment with eprosartan on pulse pressure: factors predicting response / A. de la Sierra, A. Muñoz, E. Arcos et al. // *Can. J. Cardiol.*- 2004.- Suppl C.- P. 17C-22C.
194. Thijs, L. Prevalence, pathophysiology and treatment of isolated systolic hypertension in the elderly / L. Thijs, E.D. Hond, T. Nawrot // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*- 2004.- Vol. 2, N 5.- P. 761-769.
195. Traub, Y.M. Ambulatory systolic blood pressure patterns in elderly hypertensives / Y.M. Traub.- *J. Hum. Hypert.*-1998.- Vol. 12, N 8.- P. 547-549.
196. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older / N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher et al. // *N. Engl. J. Med.*- 2008.- Vol. 358, N 18.- P. 1887-1898.
197. Vaccarino, V. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly / V. Vaccarino, T.R. Holford, H.M. Krumholz // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2000.- Vol. 36.- P. 130-138.
198. Vascular network changes in the retina with age and hypertension/ A.V. Stanton, B. Wasan, A. Cerutti et al. // *J. Hypertens.*- 1995.- Vol. 13.- P. 1724-1728.
199. Vlachopoulos, C. Effect of sildenafil on arterial stiffness and wave reflection / C. Vlachopoulos, K. Hirata, M.F. O'Rourke // *Vasc. Med.*- 2003.- Vol. 8.- P. 243-248.
200. Weijenberg, M.P. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study) / M.P. Weijenberg, E.J. Feskens, D. Kromhout // *J. Hypertens.*- 1996.- Vol. 14, N 10.- P. 1159-1166.
201. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? / M.E. Safar, J. Blacher, J.J. Mourad et al. // *Lancet.*- 2000.- Vol. 355.- P. 651-653.
202. Williams, B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom // *Circulation.*- 2006.- Vol. 113.- P. 1213-1225.
203. Wong, T.Y. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension / T.Y. Wong, R. Klein, A.R. Sharrett // *Ann. Intern. Med.*- 2004.- Vol. 140.- P. 248-255.
204. Ziemann, S.J. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease / S.J. Ziemann, D.A. Kass // *Drugs.*- 2004.- Vol. 64, N 5.- P. 459-470.
205. Zuckerman, B. Arterial hemodynamics in a rabbit model of atherosclerosis / B. Zuckerman, H. Weisman, F. Yin // *Am. J. Physiol.*- 1989.- Vol. 257.- P. 891-897.

А.А. Дзизинский, К.В. Протасов

**ИЗОЛИРОВАННАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ
Патогенез. Диагностика. Лечение**

Формат 60×84 1/16. Бумага SvetoCopi.

Усл.п.л. 9,3. Уч.-изд.л. 6,8. Тираж 300. Заказ 1/83

Отпечатано в РИО ГИУВа.

Иркутск, м-н Юбилейный, 100, к. 302, тел. 46-69-26