

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ КАЗЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО» МИНОБОРОНЫ РОССИИ

На правах рукописи

МАКЕЕВА

Татьяна Григорьевна

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ
КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ
В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ**

14.01.04–внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Крюков Евгений Владимирович

Москва –2017 год

Оглавление

Стр

Список сокращений.....	4-6
Введение.....	7-12
Глава1 Клинико-патогенетическое значение комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления (обзор литературы).....	13-27
1.1. Распространенность артериальной гипертензии и сердечно-сосудистый континуум.....	13
1.2. Роль «старения» сосудов в развитии артериальной гипертензии.....	14
1.3. Комплекс интима-медиа сонных артерий и артериальная «жесткость» - ведущие показатели доклинических изменений сосудистого русла.....	17
1.4. Значение высокого нормального артериального давления в стратификации риска развития артериальной гипертензии.....	21
1.5. Использование методов многомерной статистики в клинической практике.....	23
Глава2 Клиническая характеристика обследованных лиц, дизайн и методы исследования.....	28-45
2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследования.....	28
2.2 Методы исследования.....	30
2.3 Статистическая обработка данных и методология прогнозирования.....	43
Глава3 Клинико-инструментальные особенности лиц с высоким	

	нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса интима-медиа сонных артерий.....	47-55
3.1	Оценка клинико-лабораторных показателей.....	47
3.2.	Оценка показателей гемодинамики и функциональных проб.....	48
Глава4	равнительная характеристика ведущих симптомокомплексов у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса интима-медиа сонных артерий.....	56-66
Глава5	Стратификация риска увеличения размеров комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления на основе методов математического прогнозирования и целенаправленная его профилактика...67-72	
5.1	Математическое моделирование прогноза увеличения размеров комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления.....	67
5.2	Лечебно-диагностические подходы к профилактике ремоделирования сосудистого русла у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления.....	69
Глава 6.	Заключение (результаты исследования и их обсуждение).....	73
	Выводы.....	86
	Практические рекомендации.....	88
	Литературный указатель.....	89

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АГТ	антигипертензивная терапия
АКТГ	адренокортикотропный гормон
ВНАД	высокое нормальное артериальное давление
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВЭМ	велозергометрия
ГБ	гипертоническая болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДТ ЗСЛЖ	диастолическая толщина задней стенки левого желудочка
ДТ МЖП	диастолическая толщина межжелудочковой перегородки
ЗМА	задняя мозговая артерия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВ ДАД	индекс времени диастолического артериального давления
ИВ САД	индекс времени систолического артериального давления
ИГМ	инфаркт головного мозга
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КИМ	комплекс интима-медиа
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КСО	конечный систолический объем

КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МА	мерцательная аритмия
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МОК	минутный объем кровообращения
МС	метаболический синдром
МЖП	межжелудочковая перегородка
ОСА	общая сонная артерия
ОТС	относительная толщина стенки левого желудочка
ОХС	общий холестерин
ПАД	пульсовое артериальное давление
ПМА	передняя мозговая артерия
ПозА	позвоночная артерия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпато-адреналовая система
СД 2	сахарный диабет 2 типа
СИ	суточный индекс артериального давления
СМА	средняя мозговая артерия
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СП	стратификационный показатель
СПВ	скорость пульсовой волны
СрАД	среднее артериальное давление
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ССС	сердечно-сосудистая система
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
Т3	трийодтиронин

T4	тироксин
TГ	триглицериды
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗДС БЦА	Ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных отделов брахицефальных артерий
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
ФР	факторы риска
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
ЭхоКГ	эхокардиография
SVTEх	предсердная экстрасистолия
V	скорость
VEх	желудочковая экстрасистолия
AIx _{ao}	индекс аугментации
ASI	индекс ригидности артерий
RWT	время распространения отраженной волны
PWV _{ao}	скорость распространения пульсовой волны в аорте

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Наряду с классическими факторами риска (ФР) формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определенное значение имеет утрата эластических свойств сосудистой стенки, связанная как с возрастом, так и с воздействием повышенного артериального давления (АД), нарушениями углеводного и липидного обменов. В свою очередь, изменения сосудистого русла вследствие ремоделирования и утолщения интима-медиаляного слоя реализуются в стабильное повышение АД и формирование артериальной гипертензии (АГ), как нозологической формы [44, 88,105].

По данным Фрамингемского исследования у мужчин с предгипертонией (при «высоком нормальном» уровне АД) 10-летний риск развития ССЗ был в 2,5 раза выше, чем при «оптимальном» АД (т. е. менее 120/80 мм рт.ст.) [199]. В тоже время, результаты исследования TROPHY, в ходе которого осуществлялось наблюдение за больными с предгипертонией на протяжении четырех лет в отсутствие антигипертензивной терапии (АГТ), свидетельствовали, что у $\frac{2}{3}$ этих пациентов в дальнейшем развилась АГ [146].

Комплекс интима-медиа (КИМ) сонных артерий традиционно является значимым маркером, определяющим неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз, что дает нам основание рассматривать его увеличение у лиц молодого возраста с неизменным липидным профилем в качестве раннего стигмата развития органических изменений в сосудах, подтверждающего трансформацию предгипертонии в АГ как нозологическую форму. В ряде

российских и зарубежных исследований была выявлена взаимосвязь между уровнем АД и толщиной КИМ сонных артерий[43,84, 145, 152,195].

В связи с этим изучение особенностей ремоделирования сосудов на стадии высокого нормального АД (ВНАД) представляет несомненный научный и клинический интерес.

В настоящее время в ходе клинических исследований все чаще применяются методы математического моделирования, в частности, факторный, кластерный и дискриминантный анализы, позволяющие с позиций синдромологического подхода определить основные составляющие биологических процессов и прогнозировать их развитие [1,4, 21,47,49,89,90, 106].

С практической точки зрения важным является выделение у лиц с ВНАД тех ФР, наличие которых ассоциируется с ремоделированием сосудов уже на этой стадии, что в конечном итоге способствует закреплению АГ, так как учет их при составлении индивидуальных лечебно-профилактических программ позволит, если не предотвратить, то замедлить ее формирование [14, 15, 29].

Все это определяет актуальность настоящего исследования, его научную и практическую значимость.

Цель исследования

В интересах совершенствования профилактических мероприятий у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления определить на стадии предгипертонии клиническое значение комплекса интима-медиа-сонных артерий с позиций прогноза дальнейшего ремоделирования сосудов и оценить факторы риска, влияющие на его величину.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных и гемодинамических показателей у лиц с высоким нормальным уровнем

артериального давления в зависимости от величины комплекса интима-медиа сонных артерий.

2. Выделить на основе методов многомерной статистики наиболее значимые симптомокомплексы, ассоциированные с неизменным или увеличенным комплексом интима-медиа у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления.

3. Предложить и обосновать прогностические критерии отнесения лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в группу пациентов с потенциально высоким риском формирования артериальной гипертензии как нозологической формы.

4. Разработать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение или замедление ремоделирования сосудистого русла у лиц с предгипертонией.

Научная новизна

1. Доказано, что особенностями клинического статуса лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления и увеличенным комплексом интима-медиа сонных артерий является наличие модифицируемых факторов риска, повышенный уровень системного и пульсового артериального давления, недостаточное его снижение в ночные часы, а также начальные признаки ремоделирования сердца и сосудов, микроальбуминурия.

2. Показано, что ведущими симптомокомплексами, характеризующими ремоделирование сосудистого русла у лиц с предгипертонией, являются «артериальное давление», сопряженное с микроальбуминурией на фоне «сердечно-сосудистых рисков», и связанное с уровнем артериального давления «ремоделирование левого желудочка». При этом «кардиоренальные взаимосвязи» начинают проявляться еще на стадии нормальных значений комплекса «интима-медиа», а изменение эластичности сосудов («сосудистая ригидность») ассоциировано с нарушением суточных ритмов артериального давления («non-dipper»).

3. Показано, что дальнейшее увеличение размера комплекса интима-медиасонных артерий у лиц с предгипертонией сопряжено с величиной артериального давления, частотой сердечных сокращений, реологическими свойствами крови и выраженностью почечных дисфункций. Определенный вклад в дебюте заболевания вносят доклинические нарушения углеводного и липидного обменов.

4. Предложенная на основе методов многомерной статистики прогностическая формула перехода функциональных изменений сосудистого русла в органические у лиц с предгипертонией, позволяет индивидуализировать основные направления профилактических мероприятий.

Практическая значимость

1. Использование методов математического моделирования позволяет выделить среди лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления группу повышенного риска ремоделирования сосудистого русла, приводящего к закреплению артериальной гипертензии, переходу ее в нозологическую форму – гипертоническую болезнь.

2. Увеличение размеров комплекса интима-медиасонных артерий зависит, в первую очередь, от величины артериального давления, реологических свойств крови и степени выраженности ранних проявлений почечных дисфункций, доклинических нарушений углеводного и липидного обменов, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

3. Стратификационный показатель риска (СПР) позволяет оптимизировать профилактические мероприятия у конкретного лица с предгипертонией, направленные на предупреждение или замедление ремоделирования сосудистого русла, а в ряде случаев реклассифицировать риск сердечно-сосудистых заболеваний на более высокий, что даст возможность обоснованно рекомендовать назначение медикаментозной терапии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У 27,8% лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления уже имеет место увеличение размера комплекса интима-медиа сонных артерий.
2. Комплекс интима-медиа сонных артерий у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления является одним из маркеров перехода функциональной стадии заболевания в органическую.
3. У лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления и увеличенным комплексом интима-медиа сонных артерий имеются определенные клинические особенности, которые по данным результатов математического моделирования могут быть положены в основу прогнозирования дальнейшего ремоделирования сосудистого русла.
4. Увеличение размеров комплекса интима-медиа у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления связано не столько с доклиническими нарушениями углеводного и липидного обмена, сколько с наличием модифицируемых факторов риска, уровнем систолического артериального давления и частотой сердечных сокращений, реологическими свойствами крови, выраженностью альбуминурии.
5. Стратификационный показатель риска ремоделирования сосудистого русла у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления позволяет обосновать комплекс лечебно-диагностических мероприятий для целенаправленной его профилактики.

Апробация диссертации

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. Тема диссертационного исследования утверждена на Ученом совете госпиталя 03 апреля 2017 года и основана на клиническом материале отделений Кардиологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета ФГКУ

«Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» МО РФ 8 июня 2017 года. Основные положения диссертации доложены на ежегодной научно-практической конференции 3ЦВКГ им. А.В. Вишневого Минобороны России «Инновационные методы лечения кардиологических больных в условиях многопрофильного госпиталя» (Москва, 2015г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015 г.), X и XI национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015, 2016гг.).

Внедрение в практику

Выводы и практические рекомендации настоящей диссертации используются в диагностике и лечении больных с артериальной гипертензией в отделениях Кардиологического центра ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» МО РФ, терапевтических отделениях филиала №6 ФГКУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Московской Городской клинической больницы №36, нашли свое применение в лекционном материале кафедры терапии неотложных состояний с курсом кардиологии филиала Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работах, из них 3- в журналах, рекомендованных ВАК России.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 204 источника (110 отечественных, 94 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 29 таблицами и 6 рисунками.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА «ИНТИМА-МЕДИА» СОННЫХ АРТЕРИЙ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность артериальной гипертензии и сердечно-сосудистый континуум

Артериальная гипертензия - одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) встречающееся у 15-35% взрослого населения промышленно развитых стран мира [12, 25, 27, 37, 49,99,112]. В России АГ страдает около 40 млн. человек, что составляет 30% всего населения страны [29,35,46,58,59,93,101].

Ежегодно в мире из более чем 1 миллиарда больных с АГ умирает 7,1 миллионов пациентов по причине неудовлетворительного контроля уровня АД[5]. Адекватная антигипертензивная терапия больных с АГ приводит к снижению риска развития мозгового инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) в 3-6 раз [29,79,92,96, 97,98].

Одной из основных задач современной кардиологии является предотвращение развития ССЗ с помощью выявления ФР и проведения лечебно-профилактических мероприятий по их коррекции [33,58,75,83,94, 100]. Наиболее часто анализируются такие известные ФР, как пол, возраст, наследственность, избыточный вес, уровень АД, курение, параметры липидного обмена и др. Разработаны шкалы оценки риска развития ССЗ и их

осложнений (SCORE, FRS), позволяющие определить возможность развития сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет [13,91,95,147,163,120].

В конце XX века сформировалась новая парадигма патогенеза большинства ССЗ, центральным звеном в понимании которой стала концепция нейрогормональной гиперактивации. Суть теории заключается в хронической гиперактивации нейрогормональных систем после воздействия первичного повреждающего фактора, к которому могут быть отнесены практически все известные «кардиологические» ФР. Это привело к разработке интегральной модели, объединившей все многообразие проявлений сердечно-сосудистой патологии в единую теорию.

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald предложили концепцию единого сердечно-сосудистого континуума. Согласно этой модели ССЗ представляют собой последовательную цепочку событий: старт начинается с основных ФР (курение, гиподинамия, избыточная масса тела, инсулинорезистентность, дислипидемия и др.) на фоне генетически детерминированных нарушений. Это приводит к нейрогормональной гиперактивации, АГ, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов. В последующем развивается атеросклероз с его общеизвестными нозологиями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и осложнениями (инфаркт миокарда, мозговой инсульт), далее цепочка грозных осложнений завершится неизбежным развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертью[5].

Позднее рядом исследователей был представлен иной вариант теории сердечно-сосудистого континуума, согласно которому порочный круг ССЗ начинается с этапа повреждения эндотелия сосудов и развития его дисфункции - этой первопричины ремоделирования сосудистого русла. В дальнейшем вследствие повышения жесткости стенок резистивных сосудов происходит повышение скорости пульсовой волны, увеличение пульсового АД и АД в аорте, повышается риск развития артерио-атеросклероза,

атеротромботических осложнений. По этой модели развития ССЗ АГ является ключевым фактором ускорения атеросклеротического процесса и формирования ишемической болезни сердца (ИБС)[131].

1.2. Роль «старения» сосудов в развитии артериальной гипертензии

Главным фактором утраты эластических свойств сосудистой стенки является возраст, однако этот процесс может быть ускорен вследствие воздействия «кардиологических» ФР[44]. Это стало основой для разработки концепции преждевременного (ускоренного) старения сосудистого русла [30]. Естественное старение - наиболее распространенный ФР развития многих хронически протекающих заболеваний, в частности хронической обструктивной болезни легких, целого ряда сердечно-сосудистых нозологий и др. Напротив, с ранним старением сосудистого русла ассоциированы такие состояния как низкий вес при рождении, недостаточная физическая активность, семейный анамнез по АГ, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, курение, АГ, высокий уровень С-реактивного белка, гиперхолестеринемия[44,112,114,132,135,165,196, 203].

Артериальная гипертензия, как ФР, приводит к функциональным и структурным изменениям ССС [44,130,139,145,152]. Изменения на уровне резистивных сосудов способствует повышению периферической резистентности и среднего АД[9,156,180,186]. Однако не только увеличение периферического сопротивления, а и изменения на уровне крупных артерий эластического типа являются причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1,44,53,86,152].

Артериальную ригидность необходимо рассматривать как следствие суммационного воздействия кардиологических ФР на артериальную стенку в течение всей жизни больного[16,82,103,107,134]. В отличие от уровней АД, глюкозы и холестерина сыворотки крови, колеблющихся в течение длительного времени, артериальная жесткость (ригидность) отражает истинное повреждение сосудистой стенки. Достигнув определенного

критического значения, изменения артериального русла (ремоделирование артериол, гипертрофия меди, утолщение КИМ крупных артерий, снижение эластичности аорты) реализуются в стабильное повышение АД, с нарушениями как центрального, так и периферического звена его регуляции, что в дальнейшем приводит к формированию АГ, которая становится мощным катализатором сосудистого старения, приводящего к развитию дальнейшего поражения других органов-мишеней [34,44,64,154,156,159].

Необходимо отметить, что в развитие артериальной ригидности вносят вклад два различных процесса: атеросклероз и артериосклероз [126]. Атеросклероз характеризуется поражением интимы с образованием фибрино-атеросклеротической бляшки с сужением и/или окклюзией сосуда. Артериосклероз - патология среднего слоя артериальной стенки, сопровождается гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток, увеличением содержания коллагена, отложением кальция в стенке сосуда, что в итоге приводит к увеличению сосудистой жесткости. Несмотря на то, что взаимосвязь между степенью артериальной жесткости и атеросклерозом артерий общеизвестна [197], не всегда удается доказать влияние «кардиологических» ФР атеросклероза на развитие артериосклероза [1], что заставляет предполагать альтернативные механизмы развития последнего. Эндотелиальная дисфункция и патология интимы способствуют артериальной жесткости, однако соотношение между артериосклерозом и атеросклерозом еще недостаточно изучены.

Данные, накопленные за последние годы, свидетельствуют в пользу высокой прогностической значимости размера КИМ сонных артерий и артериальной ригидности (в частности скорости распространения пульсовой волны) в качестве предикторов (маркеров) доклинического поражения органов-мишеней [44].

Анатомически артерии человека представляют собой трехслойную структуру, состоящую из интимы, меди и адвентиции, между которыми

располагаются внутренняя и наружная эластические мембраны. УЗИ-исследование позволяет выявить начальные изменения сосудистой стенки в виде увеличения КИМ сонных артерий. В связи с этим немаловажной является проблема нормативов КИМ сонных артерий. У здоровых молодых людей КИМ сонных артерий в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) и в проксимальной трети внутренней сонной артерии (ВСА) составляет 0,6-0,7 мм, в области бифуркации сонной артерии КИМ, как правило, несколько больше. Значения КИМ ОСА варьируют в зависимости от возраста, пола, расы: увеличиваются с возрастом, у мужчин КИМ сонных артерий выше, чем у женщин [179,191]. До последнего времени предлагалось для всех категорий больных считать в качестве нормы лишь одно значение КИМ сонных артерий (менее 1,0 мм). Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии (2010) при выявлении поражения органов-мишеней определяют в качестве верхней границы нормы КИМ ОСА величину 0,9 мм. В настоящее время пороговую величину КИМ сонных артерий следует считать: для мужчин до 40 лет - 0,7 мм, от 40 до 50 лет - 0,8 мм, старше 50 лет - 0,9 мм; для женщин до 45 лет - 0,7 мм, от 45 до 60 лет - 0,8 мм, старше 60 лет - 0,9 мм. Нормирование размеров КИМ сонных артерий представляет чрезвычайный практический интерес при определении поражения артерий как органов-мишеней у молодых пациентов с АГи, соответственно, установлении у них более объективной степени риска ССЗ [194]. Следует отметить, что, хотя по мнению экспертов Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (EHS/ESC) значение толщины КИМ на уровне бифуркации сонной артерии отражает, главным образом, атеросклеротический процесс, а значения КИМ на уровне общей сонной артерии отражают в основном сосудистую гипертрофию, прогностическое значение интима-медиального слоя в развитии ССЗ не вызывает сомнений [163].

1.3. Комплекс интима-медиа и артериальная «жесткость» - ведущие показатели доклинических изменений сосудистого русла

Ремоделирование артерий, как и ремоделирование миокарда, имеет многофакторную природу [36,62,87,176,189]. Под ремоделированием сосудистой стенки понимают адаптивную модификацию ее функций и морфологии. При этом функциональные изменения связаны с вазоконстрикторными реакциями сосудов в ответ на трансмуральное давление и нейрогуморальную регуляцию, а морфологические - с изменением структуры сосудистой стенки [117,118,153,173,178].

В настоящее время оценка состояния центральной гемодинамики, показателей насосной функции миокарда возможна с помощью метода ЭхоКГ. В тоже время, для оценки риска развития ССЗ необходимо выявление поражения других органов-мишеней, в частности определении толщины КИМ артерии [124,158,177,184,192]. При этом следует иметь в виду, что изменения артериального русла повышают у пациентов степень риска развития ССЗ определенных без учета, в частности, толщины КИМ сонных артерий. По мнению ряда исследователей, увеличение толщины КИМ сонных артерий является не только следствием развития атеросклеротического процесса, но и ответом на увеличение потока крови и напряжения артериальной стенки при АГ, что приводит к ремоделированию артерии [20,73,194,202]. Между тем, по мнению профессора Гогина Е.Е., гемодинамические факторы при АГ имеют не меньшее значение для развития субэндотелиальных отложений холестерина, чем дислипидемия [26].

Результаты ряда клинических исследований больных с ССЗ, свидетельствуют о взаимосвязи КИМ сонных артерий с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и инфаркта головного мозга (ИГМ) [78,128,129,195,152]. Кроме этого, Yu-LuLiang и соавт. обнаружили достоверную взаимосвязь между толщиной КИМ ОСА со степенью гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца [159,204].

Вопрос о взаимосвязи размеров КИМ сонных артерий, возраста и уровня АД продолжает волновать многих исследователей, ищущих ответа на вопрос, что первично: уровень АД или изменения в сосудистом русле? Так Sorof и соавт. не смогли продемонстрировать взаимосвязь между максимальной толщиной КИМ ОСА и АД при АГ у мальчиков и девочек в возрасте 6-18 лет [152,167,187,172,190]. Толщина КИМ ОСА по данным некоторых исследований зависела от возраста и пола и не зависела от индекса массы тела (ИМТ) и физической нагрузки. В тоже время имеются данные, полученные на большой выборке лиц в возрасте от 10 до 25 лет, что толщина КИМ сонных артерий не зависит от возраста и пола лишь до 18 лет. После этого возраста толщина стенки артерии резко увеличивается у мужчин (толщина КИМ сонных артерий у мальчиков достоверно становится значительно большей, нежели у девочек) [152, 190]. По данным других исследований, толщину КИМ сонных артерий непосредственно обуславливали уровень систолического АД и относительная масса тела [145]. Ряд авторов свидетельствует в пользу наличия взаимосвязи ФР развития АГ с толщиной КИМ сонных артерий, что делает последний стигматом дисфункции эндотелия и сосудистого ремоделирования. Так, M.V. Lande и соавт. выявили корреляцию размеров КИМ сонных артерий у детей с АГ ($n = 28$) и индексом дневного систолического АД ($r = 0,57$, $p = 0,003$) [152]. Наличие корреляции между уровнем САД и КИМ ОСА было обнаружено и в исследовании OPERA (OuluProjectElucidatingRisk of Atherosclerosis) [152,195]. В исследовании KuopioIschaemicHeartDiseaseStudy было показано, что риск выявления утолщения КИМ ОСА в 2,61 раза выше у пациентов с АГ, чем у людей с нормальным АД, а при систолическом АД выше 175 мм рт.ст. этот риск увеличивается в 3,61 раза [43].

Утолщение КИМ артерий брахицефального русла не является прерогативой атеросклероза или артериосклероза. Есть данные исследований, свидетельствующие, что и КИМ общих бедренных артерий также является

одним из показателей риска развития ССЗ [123,144,196]. Были получены статистически достоверные данные о корреляции размеров задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщиной КИМ общих бедренных артерий. Так, А. Verni и соавт. продемонстрировали прямую зависимость толщины КИМ общих бедренных артерий от уровня АД у больных, имеющих резистентную АГ [119]. Рядом исследователей утолщение КИМ бедренной артерии более 0,9 мм было расценено как достоверный ФРССО наряду с КИМ ОСА [119]. По данным Костюшиной И.С. (2013) при сравнительной оценке состояния сердца и сосудов, утолщение КИМ сонных артерий наблюдалось в 95% случаев, тогда как изменения со стороны морфометрических параметров сердца отмечалось лишь у 50% детей с ренальной АГ. При этом данные изменения толщины КИМ сосудов зависели как от продолжительности течения АГ, так и от длительности почечного поражения [43].

Как уже отмечалось выше, оценка артериальной жесткости также может быть использована для выявления доклинического поражения сосудистого русла и определения степени сердечно-сосудистого риска [23,70,71,88,149]. Жесткость сосудистой стенки в значительной степени зависит от той «программы», которая заложена в человека во время его внутриутробного развития [18,48,52]. Принимая во внимание, что структура и функция сосудистого артериального русла программируются во время ранних периодов жизни, развитие изменений в них может входить в концепцию (программу) раннего старения сосудов (Early Vascular Aging - EVA-синдром) [51,68,81,161,173].

Раннее старение сосудов характеризуется качественными изменениями артериальной стенки (ремоделированием) и проявляется увеличением жесткости сосудов [39,81,136,173,174]. Это приводит к нарушению их демпфирующей функции, повышению скорости распространения прямой и отраженной пульсовых волн, является причиной увеличения центрального

артериального давления (ЦАД) в результате возвращения основной отраженной волны к основанию аорты во время систолы [81,153].

В последние годы пристальное внимание при АГ стало уделяться скорости пульсовой волны (СПВ), величине центрального давления в аорте (ЦДА) и индексу отраженной волны (индекс аугментации - AIx)[57,69,151,188]. Величина ЦАД является наиболее интегральным гемодинамическим показателем, она зависит от сердечного выброса, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), жесткости артерий крупного и среднего калибра, а также величины отраженной волны[5,52,53,69,81].

Необходимо отметить, что ЦАД, AIx, и СПВ не могут использоваться как взаимозаменяемые индексы артериальной жесткости. В отличие от СПВ, которая является прямым показателем артериальной ригидности, ЦАД и AIx являются только косвенными, суррогатными показателями жесткости артерий [81]. Для более точной оценки сосудистой ригидности следует одновременно оценивать пульсовое АД и СПВ. Ремоделирование сосудов, отношение толщины медики к просвету сосуда (media-to-lumenratio), более тесно связаны с ПАД, чем со средним АД, при этом предполагается, что анатомические особенности могут внести дополнительный вклад в ремоделирование сосудистого русла [115,116,125,142]. В ряде исследований продемонстрирована достоверная взаимосвязь между СПВ в аорте и КИМ артериол [170]. Такие органы, как головной мозг, почки и глаза, особенно чувствительны к высокому давлению и пульсирующему потоку [168]. Местный кровоток связан с низким сопротивлением микроциркуляторного русла, что облегчает проникновение избыточной энергии пульсирующего потока в микрососудистое русло [169]. Жесткость аорты также связана с повышенным риском развития ИГМ или субарахноидальным кровоизлиянием [133,143,155, 159,200,201].

1.4. Значение высокого нормального артериального давления в стратификации риска развития артериальной гипертензии

Отдельно стоит упомянуть проблему предгипертонии, в частности «высокого нормального» АД (т. е. в пределах 130-139/80-89 мм рт.ст.) [9,32,65,164,175,198]. Распространенность предгипертонии среди взрослого населения США достигает 31% (у мужчин - 39%, у женщин - 23%) [84,148]. В исследовании REGARDS у лиц в возрасте старше 45 лет «высокое нормальное» давление выявлено у 51% лиц без АГ. Предгипертония при повышенном уровне С-реактивного белка, СД, злоупотреблении алкоголем, микроальбуминурии выявляется чаще, чем при других ФР. Требуются проспективные исследования для выяснения, является ли уровень АД на стадии предгипертонии сам по себе (в отсутствие других ФР) достаточным предиктором риска развития ССО [3,28,31,38,84,137,160].

Во Фрамингемском исследовании было показано, что у мужчин с предгипертонией (при высоком нормальном АД) 10-летний риск развития ССЗ был в 2,5 раза выше, чем при «оптимальном» АД (т. е. менее 120/80 мм рт.ст.). У женщин аналогичный риск был уже в 6 раз выше [199]. Кроме этого, смертность от ИБС и мозгового инсульта в проспективных исследованиях была ниже при более низком исходном уровне АД [157]. При этом отмечено, что в средней и старшей возрастной группе более низкий уровень АД соответствовал более низкой сердечно-сосудистой смертности, при нижнем пороге до уровня 115/75 мм рт.ст. [84].

В исследовании Suita Study сердечно-сосудистые осложнения при ВНАД наблюдались примерно у 20% и 8% мужчин и женщин соответственно. Результаты приведенного исследования позволили авторам рекомендовать более жесткий контроль уровня АД у лиц с предгипертонией, однако ограничиваться при этом лишь мероприятиями по модификации ФР развития ССЗ [150]. Вполне возможно, что у пациентов с предгипертонией есть смысл проводить и медикаментозную терапию, а не ограничиваться изменением образа жизни. Так результаты исследования TROPHY, в ходе которого осуществлялось наблюдение за больными с предгипертонией на протяжении

четырёх лет в отсутствие АГТ, свидетельствовали, что у $\frac{2}{3}$ этих пациентов в дальнейшем развилась АГ. В то же время назначение в этой группе лиц блокаторов рецепторов ангиотензиногена II предотвращало или задерживало этот процесс [146].

Данные мета-анализа 61 когортного исследования, включавшего более 1 миллиона больных, с развитием у них около 60 000 фатальных сердечно-сосудистых катастроф показали, что риск развития осложнений начинается с уровня систолического АД более 115 мм рт.ст. и диастолического АД более 75 мм рт.ст., причем удваивается при повышении уровня АД на 20 и 10 мм рт.ст. соответственно [141,183,185]. По данным ряда исследований у 4 из 5 больных с ВНАД в возрасте от 40 до 49 лет при 10-летнем проспективном наблюдении развивается АГ [171]. Следовательно, предгипертония не только сама является ФР развития ССО, но и позволяет выявлять больных с высоким риском развития в ближайшем будущем АГ. Нельзя не учитывать и сведения о невысокой эффективности немедикаментозной терапии у этих пациентов. Многие мероприятия по формированию здорового образа жизни (уменьшение потребления поваренной соли, борьба с гиподинамией, избыточной массой тела, злоупотреблением алкоголя, увеличение в рационе питания количества овощей и фруктов и др.) проходили вне рамок рандомизированных клинических исследований, да и эффективность их была непостоянной, снижалась после окончания вмешательства [113,121,140,182,193].

Таким образом, можно констатировать следующее: модификация образа жизни у лиц с предгипертонией (ВНАД) крайне необходима, так как общеизвестные ФР развития ССЗ лежат в основе сердечно-сосудистого континуума. Следует признать, что лекарственная терапия в ряде случаев потребуется уже на стадии предгипертонии, что заставляет обосновывать критерии для ее начала [40,42,63,110,166].

1.5. Использование методов многомерной статистики в клинической практике

В настоящее время в медицинской практике все чаще применяются методы математического моделирования, с помощью которых изучают процессы функционирования организма человека, заболевания и способы их лечения. При этом считается, что высокая степень математизации дисциплины является объективной характеристикой знаний об изучаемом предмете [11,12,66].

Математическое моделирование, с одной стороны, позволяет на основании распределения изучаемых характеристик предмета в серии наблюдений (биомедицинского объекта) установить его свойства и сформулировать практические выводы и рекомендации. С другой стороны, математические методы позволяют разрабатывать модели систем процесса (математическое моделирование), которые основываются на описании его объектов и явлений, а также их взаимодействии.

В настоящее время в ходе научных и клинических исследований все чаще применяются методы математического моделирования, в частности, факторный, кластерный и дискриминантный анализы, позволяющие с позиции синдромологического подхода определить основные составляющие биологических процессов и прогнозировать их развитие [10,19,106].

Факторный анализ (от лат. factor – действующий, производящий и греч. analysis — разложение, расчленение) представляет совокупность методов, которые на основе объективно существующих корреляционных взаимосвязей признаков (или объектов) позволяют выявлять латентные обобщающие характеристики структуры изучаемых объектов и их свойств [49,67]. Этот вид анализа применяют при наличии гипотезы, что существует некоторое небольшое число факторов, объясняющих корреляционные связи между большим числом изучаемых переменных, описывающих наблюдения. Под фактором понимается гипотетическая, непосредственно не измеряемая,

латентная переменная, которая имеет линейные корреляционные связи с исходными измеряемыми переменными. Переменные, значения которых традиционно регистрируют в эксперименте, иногда лишь косвенно отражают внутреннюю структуру или движущие силы явления. Выявленные факторы могут привести к более глубокому пониманию сущности или механизмам явления [45,138]. В клиническом исследовании это может быть поиск и выделение симптомокомплексов или синдромов, характеризующих какой-либо патологический процесс или выявление прогностических факторов (комплекса клинико-диагностических показателей), определяющих неблагоприятный исход болезни. Факторный анализ позволяет выявить причины (источники) неоднородности наблюдений. Каждый полученный фактор (симптом) может использоваться как самостоятельная переменная в дальнейшем анализе, что позволяет сконцентрировать данные [54,61].

Главными целями модели факторного анализа являются: сокращение числа переменных (редукция данных) и определение структуры взаимосвязей между переменными, т. е. классификация переменных. Поэтому модель факторного анализа используется или как метод сокращения данных, или как метод классификации. Технология факторного анализа позволяет произвести некоторое разделение реальных взаимосвязей и второстепенных - «шума». Такая «очищенная» от «шума» структура взаимосвязей позволяет сконцентрировать в некоторых из новых переменных – факторах-симптомах значительно больше информации, нежели в отдельно взятой исходной количественной переменной. Благодаря этому отдельный фактор можно рассматривать как совокупность наиболее сильно взаимосвязанных между собой исходных признаков. Вследствие этого факторный анализ позволяет вычленить из всего многообразия исходных признаков отдельные конгломераты таких взаимосвязанных исходных признаков. Исходя из состава таких конгломератов, а также из величины весовых коэффициентов возможно на вербальном уровне описать свойства такого фактора, связав его

с соответствующим прилагательным (гормональный, спирометрический, гематологический, гуморальный и т. п.). Значимость выделенного фактора-симптома определяется путем оценки дисперсии исходных переменных и выделенного фактора. Стандартные результаты анализа представляют, указывая процент общей дисперсии для каждого выделенного фактора. Далее в задачи факторного анализа входит клиническая интерпретация полученных факторов [109,145].

Итак, с одной стороны, выделение факторов (симптомов) позволяет определить подгруппы взаимосвязанных количественных признаков, а с другой – более наглядно представить взаимное расположение имеющихся подгрупп наблюдений на базе более информативных признаков.

Напротив, кластерный анализ предлагает набор математических алгоритмов для моделирования и выявления иерархической структуры изучаемой совокупности объектов или признаков. В ходе древовидной кластеризации пошагово объединяются объекты исходного множества, наиболее близко расположенные в многомерном пространстве переменных. На каждом шаге ослабляются критерии различия между объектами, вплоть до их полного объединения. Кластерный анализ позволяет моделировать как объекты, так и переменные, или и объекты и переменные одновременно (двухходовое объединение), т.е. выявлять кластеры объектов, сходных по отношению к определенным кластерам их характеристик. Кластерный анализ прежде всего решает задачи статистического распознавания образов. Научная ценность его результатов будет обусловлена интуитивно правильным выбором объектов и признаков, предвидением существования за ними иерархической структуры неизвестного целого.

В основу подхода прогнозирования положены статистическая оценка значимых параметров и построение на их основе моделей, позволяющих дать индивидуальный прогноз конкретному больному с учетом всего спектра анализируемых данных [11,19]. Основная цель процесса прогнозирования -

определить характер течения заболевания (острое или хроническое) и возможность возникновения осложнений [10,19,24,106]. Отличительной особенностью медицинского прогнозирования является его относительная недолговечность и полиморфность. Быстрое «старение» методик прогноза связано как с патоморфозом заболевания, так и с совершенствованием систем его лечения [24].

Дискриминантный анализ (от лат. *discriminant* - определяющий и греч. *analysis* – разложение, расчленение) - это метод многомерной статистики, применяемый для решения задач классификации (распознавания образов) и позволяющий отнести объект с определенным набором признаков (симптомов) к одному из известных классов [49,67]. В медицине дискриминантный анализ используется для решения диагностических, прогностических, экспертных задач, а также для выбора методов и схем лечения [85,109]. Применение дискриминантного анализа позволяет выявить различия между признаками и классифицировать их с учетом условий поставленной задачей прогноза.

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время отсутствуют сведения о клинико-инструментальном обследовании больных с ВНАД (предгипертонией) с целью оценки различных параметров исходного их состояния для предотвращения или замедления развития сосудистого ремоделирования и формирования в конечном итоге артериальной гипертензии как нозологической формы. Это чрезвычайно важно с позиции возможной последующей выработки индивидуальных профилактических программ.

Решению этой актуальной проблемы кардиологии и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследования

Для решения поставленных задач был проведен анализ медицинской документации 190 лиц с ВНАД, находившихся на лечении в терапевтических отделениях ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ за период с 2012 по 2014 гг. Диагностические критерии ВНАД соответствовали рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2010) [29].

Артериальное давление измерялось первоначально на обеих руках (в последующем на правой руке) по Н.С. Короткову с помощью сфигмоманометра «WelchAllyn» Speidel+Keller (Германия) по общепринятой методике. При разнице АД, равной или больше 10 мм рт.ст., в дальнейшем измерения проводились на руке с большим уровнем АД.

Диагностическое заключение основывалось на среднем из двух измерений АД при трех с интервалом в 3 недели посещениях врача после первичного выявления ВНАД согласно медицинской документации.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1 и включал в себя на первом этапе расширенное клинико-инструментальное обследование лиц, подходящих под диагностические критерии ВНАД. Второй этап - определение основных клинических показателей, влияющих на увеличение

размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий у лиц с предгипертонией. Третий этап - оценка клинической значимости ведущих симптомокомплексов у лиц с ВНАДв зависимости от размера КИМ сонных артерий, и выделение основных показателей (признаков), ассоциированных с его увеличением. Наконец, четвертый этап представлял собой создание на основе кластерного и дискриминантного анализов математической модели прогноза дальнейшего увеличения размера КИМ сонных артерий у лиц с предгипертонией. Разработка на основе полученных данных обоснованных профилактических мероприятий по предупреждению или замедлению увеличения КИМ сонных артерий у лиц с ВНАД.



Рис. 1 Дизайн исследования

Для решения поставленных задач все 190 пациентов с ВНАД были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 137 лиц сКИМ сонных артерий менее 0,9 мм, 2-ю группу - составили 53 пациента сКИМ сонных артерий равным или более 0,9 мм. Краткая характеристика групп представлена в таблице 2.1. Как следует из таблицы возраст пациентов в группах сравнения достоверно не различался, в исследовании преимущественно участвовали мужчины (75%), анамнестически на момент включения в исследование длительность предгипертонии была больше во 2-й группе сравнения, как и уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Характеристика обследованных лиц таблица 2.1

Признак, единица измерения	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
Возраст, лет	33,8±2,3	34,1±3,2
Пол, м/ж	91/46	53/0
Длительность ВНАД, лет	4,9±1,3	5,3±1,2*
САД, мм рт.ст.	133,9±7,4	135,4±4,7
ДАД, мм рт.ст.	85,5±4,2	86,6±3,3
ИМТ, кг/м ²	27,5±4,2	29,6±3,3*
ОТ, см	82,4±1,5	108,5±2,5*
Курение, %	30 (21,9%)	17 (32,2%)
Злоуп. алкоголем (более 30 г/сут), %	0	3 (5,7%)
Отягощенная по АГ наследственность, %	42 (31,4%)	13 (24,5%)
Гиподинамия	41 (30,8%)	13 (24,5%)

*- достоверность различий $p < 0,05$

Уже при первом взгляде на характеристики каждой из групп обращают на себя внимания различия в конституциональных особенностях и образе жизни (табл. 2.1). Так у лиц с ВНАД и увеличенными размерами КИМ сонных артерий (2-я группа) был достоверно большим показатель ИМТ, что косвенно предполагает их большую склонность к метаболическим нарушениям. Об этом же свидетельствуют и больший, по сравнению с 1-й группой, средний объем талии. Что касается образа жизни, то хоть и недостоверно, но во 2-й группе курение и злоупотребление алкоголем регистрировалось у большего числа обследованных лиц. В тоже время отягощенная наследственность по

АГ констатировалась приблизительно лишь у четверти пациентов обеих групп.

2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводилось традиционное клинико-инструментальное обследование. Программа обследования включала клинические признаки и лабораторно-инструментальные методы, представленные в формализованном протоколе, что позволило в последующем создать базу данных для ЭВМ.

Все полученные данные были сведены в формализованный протокол, в котором качественные признаки представлены бинарным кодом, а количественные показатели приведены в их абсолютных значениях.

Формализованный протокол клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования

№	Признак
	Анамнез и жалобы
1	Пол: 1 – мужчины, 2 – женщины
2	Возраст, годы
3	Длительность высокого нормального АД (ВНАД), годы
4	Отягощенная по АГ наследственность: 0 - нет, 1 - есть
5	Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²
6	Рост, см
7	Вес, кг
8	Объемталии (ОТ), см
9	Курение: 0 - нет, 1 - да (не менее 1 сигареты в день)
10	Злоупотребление алкоголем (более 30 г в сутки): 0 - нет, 1 - да
11	Гиподинамия (сидячая работа более 50 % трудового дня): 0-нет, 1-да
12	Головная боль: 0-нет, 1-есть
13	Головокружение: 0-нет, 1-есть
14	Одышка при физической нагрузке: 0-нет, 1-да
15	Изменения сосудов глазного дна: 0-нет, 1- Salus 1 степени

	Общеклинические исследования крови
16	Эритроциты, 10^6 /л
17	Гемоглобин, г/л
18	Гематокрит, %
19	Средний объем эритроцита (MCV), фл
20	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг
21	Лейкоциты, 10^3 /л
22	Тромбоциты, 10^3 /л
23	Ретикулоциты, %
	Общеклинические исследования мочи
24	Относительная плотность мочи, г/мл
25	РН мочи, ед
26	Белок, г/л
27	Лейкоциты, кл/мкл
28	Эритроциты, ед. в поле зрения
29	Эпителий, ед. в поле зрения
30	Цилиндры, ед. в п/зрения
31	Дневной диурез (ДД), мл
32	Ночной диурез (НД), мл
33	Суточный диурез (СД), мл
34	Канальцевая реабсорбция, %
35	Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин
36	Микроальбуминурия (МАУ), мг/л
	Биохимические исследования крови
37	Фибриноген, г/л
38	Протромбиновый индекс (ПТИ), %
39	Международное нормализованное отношение (МНО), ед
40	Протеин С, %
41	Протеин S, %

42	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с
43	Глюкоза натощак, ммоль/л
44	Аспаратаминотрансфераза (АСТ), МЕ/л
45	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л
46	Щелочная фосфатаза (АЛР), МЕ/л
47	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), МЕ/л
48	Общий белок, г/л
49	Альбумины, г/л
50	Креатинин, мкмоль/л
51	Натрий, ммоль/л
52	Калий, ммоль/л
53	Хлор, ммоль/л
54	Кальций, ммоль/л
55	Фосфор, ммоль/л
56	Холестерин (ОХС), ммоль/л
57	Триглицериды (ТГ), ммоль/л
58	Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л
59	Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л
60	Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), ммоль/л
61	Мочевая кислота, мг/дл
62	Предсердный натрийуретический пептид (BNP), пг/мл
	Исследование гормонального профиля
63	Ангиотензин I, нг/мл ч
64	Альдостерон, нг/дл
65	Кортизол, мкг/дл
66	Адренкортикотропный гормон (АКТГ), пг/мл
67	Тиреотропный гормон (ТТГ), мкЕ/мл
68	Трийодтиронин (Т ₃), нмоль/л
69	Тироксин (Т ₄), пмоль/л
	Эхокардиография

70	Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), см
71	Конечный систолический размер левого желудочка (КСР), см
72	Конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), мл
73	Конечный систолический объем левого желудочка (КСО), мл
74	Ударный объем левого желудочка (УО), мл
75	Ударный индекс, %
76	Минутный объем кровообращения (МОК), л/мин
77	Минутный индекс, л/мин \times м ²
78	Фракция выброса левого желудочка (ФВ), %
79	Фракция укорочения левого желудочка (ФС), %
80	Диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (ДТ МЖП), см
81	Диастолическая толщина задней стенки левого желудочка (ДТ ЗСЛЖ), см
82	Размер левого предсердия (ЛП), см
83	Индекс левого предсердия (ИЛП), мл/м ²
84	Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), г/м ²
85	Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), г
86	Относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС), ед
87	ММЛЖ/Р, г/ м ²
88	Корень аорты, см
89	Индекс корня аорты, %
90	Митральная регургитация:0-нет, 1-есть
91	Аортальная регургитация:0-нет, 1-есть
92	Е/а, ед
93	Е/е среднее, ед.
94	Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.
	Электрокардиография
95	ЧСС, мин
96	PQ, с
97	QRS, с
98	QT, с

99	Желудочковая экстрасистолия (ExV), ед
100	Наджелудочковая экстрасистолия (ExS), ед
101	АВ-блокада 1 степени (АВ-блок. 1 ст.): 0-нет, 1-есть
102	Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса(БПВЛНПГ):0-нет,1-есть
103	Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса (БЗВЛНПГ): 0-нет, 1-есть
104	Неспецифические изменения зубца Т: 0-нет, 1-есть
	Мониторирование электрокардиограммы по Холтеру
105	ЧСС максимальная, в мин
106	ЧСС минимальная, в мин
107	Наджелудочковая экстрасистолия (ExS), ед
108	Желудочковая экстрасистолия (ExV), ед
109	Пароксизмальная форма мерцательная аритмия (ПФМА): 0-нет, 1-есть
110	АВ-блокада 1 степени (АВ-блок. 1 ст.): 0-нет, 1-есть
111	Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ): 0-нет, 1-есть
112	Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса (БЗВЛНПГ): 0-нет, 1-есть
113	Неспецифические изменения зубца Т: 0-нет, 1-есть
	Суточное мониторирование артериального давления
114	Систолического АД (САД), мм рт.ст.
115	Диастолического АД (ДАД), мм рт.ст.
116	Среднее дневное систолическое АД (САД ср. день), мм рт.ст.
117	Среднее дневное диастолическое АД (ДАД ср. день), мм рт.ст.
118	Среднее ночное систолическое АД (САД ср. ночь), мм рт.ст.
119	Среднее ночное диастолическое АД (ДАД ср. ночь), мм рт.ст.
120	Среднесуточное диастолическое АД (ДАД ср. сутки), мм рт.ст.
121	Среднесуточное систолическое АД (САД ср. сутки), мм рт.ст.
122	Пульсовое АД (ПАД), мм рт.ст.
123	Индекс времени систолического АД дневное (ИВ САД день), %
124	Индекс времени диастолического АД дневное (ИВ ДАД день), %
125	Вариабельность систолического АД дневное (САД variaб. день), мм рт.ст.
126	Вариабельность диастолического АД дневное (ДАД variaб. день), мм рт.ст.

127	Индекс времени систолического АД ночное (ИВ САД ночь), %
128	Индекс времени диастолического АД ночное (ИВ ДАД ночь), %
129	Вариабельность систолического АД ночное (САД variaб. ночь), мм рт.ст.
130	Вариабельность диастолического АД ночное (ДАД variaб. ночь), мм рт.ст.
131	Степень ночное снижения систолического АД (САД), %
132	Степень ночного снижения диастолического АД (ДАД), %
133	Вариабельность диастолического АД среднесуточное, мм рт.ст.
134	Вариабельность систолического АД среднесуточное, мм рт.ст.
135	Систолического АД ао (САД ао), мм рт.ст.
136	Диастолического АД ао (ДАД ао), мм рт.ст.
137	Среднее систолическое АД ао (Ср. САД ао), мм рт.ст.
138	Пульсовое АД ао (ПАД ао), мм рт.ст.
139	Систолическое АД ао, дневное (САД ао, день), мм рт.ст.
140	Диастолическое АД ао, дневное (ДАД ао, день), мм рт. ст.
141	Среднее систолическое АД ао, дневное (Ср. САД ао, день), мм рт.ст.
142	Пульсовое АД ао, дневное (ПАД ао, день), мм рт.ст.
143	Индекс аугментации ао день (AI _{хао} , день), %
144	Систолическое АД ао, ночное (САД ао, ночь), мм рт.ст.
145	Диастолическое АД ао, ночное (ДАД ао, ночь), мм рт.ст.
146	Среднее АД ао, ночное (Ср. АД ао, ночь), мм рт.ст.
147	Пульсовое АД ао, ночное (ПАД ао, ночь), мм рт.ст.
148	Индекс аугментации ао сутки (AI _{хао} , сутки), %
149	Индекс аугментации ночь (AI _{хао} , ночь), %
150	Индекс ригидности артерий (ASI), у.е.
151	Скорость пульсовой волны в аорте (PWV _{ао}), м/с
152	Время распространения отраженной волны (RWTT), м/с
153	Тип пациента. диппер (dipper): 0-нет, 1-есть
154	нон-диппер (non-dipper): 0-нет, 1-есть
155	овер-диппер (over-dipper): 0-нет, 1-есть
156	найт-пикер (night-peaker): 0-нет, 1-есть

	Ультразвуковое доплеровское исследование брахицефальных артерий
157	Общие сонные артерии (правая), (ОСА п), (ЛСК), см/с
158	Общие сонные артерии (левая), (ОСА л), (ЛСК), см/с
159	Внутренние сонные артерии (правая), (ВСА п), (ЛСК), см/с
160	Внутренние сонные артерии (левая), (ВСА л), (ЛСК), см/с
161	Средняя мозговая артерия (правая), (СМА п), (ЛСК), см/с
162	Средняя мозговая артерия (левая), (СМА л), (ЛСК), см/с
163	Передняя мозговая артерия (левая), (ПМА л), (ЛСК), см/с
164	Передняя мозговая артерия (правая), (ПМА п), (ЛСК), см/с
165	Позвоночная артерия (правая), (ПА п), (ЛСК), см/с
166	Позвоночная артерия (левая), (ПА л), (ЛСК), см/с
167	Веллизевкруг, 0-нет, 1-есть
168	Наличие извитостей внутренней сонной артерии (правой), 0-нет, 1-есть
169	Наличие извитостей внутренней сонной артерии (левой), 0-нет, 1-есть
170	Комплекс интима-медиа сонных артерий (КИМ) (справа), мм
171	Комплекс интима-медиа сонных артерий (КИМ), (слева), мм
	Велоэргометрия
172	Мощность нагрузки, Вт
173	Систолическое АД (САД) исходное, мм рт. ст.
174	Диастолическое АД (ДАД) исходное, мм рт.ст.
175	Систолическое АД нагрузка, мм рт.ст.
176	Диастолическое АД нагрузка, мм рт.ст.
177	ЧСС исходная, уд/мин
178	ЧСС нагрузка, уд/мин
179	Неспецифические изменения зубца Т при нагрузке: 0-нет, 1-есть
180	Нарушения ритма при нагрузке (НРС): 0-нет, 1-есть
181	Нарушения проводимости при нагрузке: 0-нет, 1-есть
182	Изменение сегмента ST при нагрузке: 0-нет, 1-есть

Электрокардиография. Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась в 12 отведениях на аппарате «BIOSET-8000» в положении лежа. Оценка данных ЭКГ проводилась по общепринятым критериям [80].

Мониторирование ЭКГ по Холтеру. Всем обследованным лицам выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 20-24 ч на аппарате «MedilogExell» Oxford (Великобритания). Использовались отведения, соответствующие V1-V5 стандартной ЭКГ. В период проведения исследования пациент вел дневник, в котором самостоятельно фиксировал возникшие жалобы и время их появления, что позволяло сопоставить их в последующем с наличием изменений на ЭКГ. В ходе длительного анализа ЭКГ регистрировались нарушения ритма, динамика изменений сегмента ST, инверсия зубца T. Ишемическими изменениями ЭКГ считались горизонтальное или нисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более от точки j, которая не изменяла свой уровень через 0,08 с, а также подъем сегмента ST в точке j на 1,5 мм и более [25,197]. Для оценки желудочковых аритмий использовалась классификация, предложенная Lown и Wolf (1971). При этом частой ЖЭ считалось более 30 экстрасистол в час или более 200 в сутки [2,8,80].

Эхокардиография. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате «Vivid 4» GE (США). Обследование включало одномерную ЭхоКГ и двухмерное исследование в режиме секторального сканирования и доплер-ЭхоКГ в реальном масштабе времени по стандартной методике. Исследование проводилось механическим сканером с углом секторальной развертки 35-90 градусов и скоростью сканирования от 5 до 30 кадров в секунду в положении больного лежа на спине или на левом боку, иногда с приподнятым головным концом кровати (до 30-45 градусов). Для получения изображений использовалась парастернальная позиция в третьем-пятом межреберьях слева от грудины (по длинной и короткой оси сердца) и апикальная позиция в области максимального верхушечного толчка. Для

вычисления размеров и объемов ЛЖ была использована съемка по длинной оси в парастернальной позиции (длинная ось – расстояние между верхушкой сердца и створками аортальных клапанов) и 4-камерное изображение с верхушки сердца (длинная ось – от верхушки до середины митрального кольца). Обработка изображений проводилась на компьютере путем обведения контуров ЛЖ сердца в систолу и диастолу (КСО, КДО), вычисления величины УО и ФВ [142]. Формулы с использованием алгоритма Teichols для определения объемных показателей были заложены в программу компьютера [6,77]. Для определения диастолического наполнения левого желудочка определяли трансмитральный кровоток в импульсном доплеровском режиме в приносящем тракте левого желудочка сразу под местом смыкания створок митрального клапана, параллельно кровотоку. Для оценки диастолической дисфункции левого желудочка определяли – максимальную скорость раннего пика [M1] и предсердной систолы [M2], площади под кривыми раннего диастолического наполнения и предсердной систолы [E] и [A], время изоволюметрического расслабления левого желудочка [IVRT]. При этом нормальными показателями E/A считали- 1,5 [76,80].

Велоэргометрия. Велоэргометрию (ВЭМ) проводили ступенчато возрастающую непрерывную нагрузку на велоэргометре «X-Scrobe 2» сErgo-metris 800S (США) по общепринятым критериям. Велоэргометрическая проба проводилась в положении больного сидя. Перед проведением пробы регистрировалась ЭКГ в покое в 12 общепринятых отведениях. При регистрации ЭКГ во время нагрузок электроды стандартных отведений закреплялись на корпусе: электроды с рук накладывались над лопатками, с ног - на поясницу справа и слева. ВЭМ проводилась по методике ступенеобразно возрастающей мощности без перерывов между ступенями. Длительность каждой ступени 3 минуты. Запись ЭКГ и измерение АД проводились в конце каждой ступени пробы, непосредственно после ее

окончания и в конце 1, 3, 5, 10 и 15-й минуты восстановительного периода. Проба прекращалась при появлении электрокардиографических критериев или клинических проявлений неадекватности реакции организма на физическую нагрузку. Критериями положительной пробы являлись: депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа на 1 мм и более; подъем сегмента ST на 1 мм и более; косовосходящая депрессия сегмента ST (при сохранении депрессии сегмента ST через 0,08 сот точки j не менее чем на 1,5-2 мм); возникновение типичного приступа стенокардии. К нарушениям реполяризации зубца T ЭКГ относили его уплощение, снижение высоты или инверсию несопровождавшиеся клиническими проявлениями. По результатам пробы с физической нагрузкой (величине пороговой мощности нагрузки и объему выполненной работы) определялась толерантность обследуемого пациента к физической нагрузке: - низкая - 25-50 Вт; - средняя - 75-100 Вт; - высокая – 125 Вт и выше [119].

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахицефальных артерий. Дуплексное сканирование сонных артерий (УЗДС БЦА) (общие сонные артерии, внутренние сонные артерии, наружные сонные артерии и позвоночные артерии) проводили на аппаратах «Esaote Biomedica MyLab 70» (Италия) линейными датчиками 9-11 МГц со встроенным блоком ЭКГ и программным обеспечением для сосудистых исследований Qlab. В автоматическом режиме определялась толщина КИМ задней стенки общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 1 см ниже каротидной бифуркации. Значение КИМ соответствовало среднему показателю КИМ правой и левой ОСА. Лица с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях в исследование не включались [17,80].

Суточное мониторирование артериального давления. Суточное мониторирование АД (СМАД) с измерением центрального АД и параметров артериальной жесткости (скорость пульсовой волны в аорте (СПВ) (PWV_{ao}), время распространения отраженной волны (RWTT), индекс аугментации

(Aix), индекс ригидности артерий (ASI)) проводили осциллометрическим методом при помощи аппарата МнСДП-2 и программного обеспечения VPLab в расширенной редакции «Vasotens 24» (ООО «Петр Телегин», Россия)[7,41,55,72].Регистрация АД осуществлялась на протяжении 24 ч с интервалом 15 мин в дневное время и 30 мин в ночное время суток. Для анализа СМАД использовались средние суточные значения максимального и минимального САД, ДАД, «нагрузки давлением»; исследовался также суточный индекс, характеризующий циркадность изменения АД. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ), определявшемуся как процент измерений, превышающих уровень 140/90 мм рт.ст. в дневные часы и 120/80 мм рт.ст. в ночные часы. Выраженность суточного ритма АД оценивали по степени ночного снижения САД и ДАД – СИ, представляющему собой разность между усредненными значениями АД в периоды бодрствования и сна, отнесенную к усредненным дневным значениям АД и выраженную в процентах. При этом выделяли пациентов с нормальным снижением АД в ночные часы «dipper» (СИ составлял 10-20%), с недостаточным ночным падением АД «non-dipper» (СИ менее 10%), с чрезмерным падением давления ночью «over-dipper» (СИ более 20%), а также лиц с ночной гипертензией, у которых показатели АД в ночные часы превышают дневные «night-peaker» (СИ имеет отрицательное значение)[7,76].

Биохимические исследования.Исследование биохимических показателей проводилось на аппарате EVOISE 900, P 800 фирмы «Hitachi» (Япония). Для определения уровня глюкозы крови, общего белка, альбуминов, билирубина, креатинина, общего холестерина и его фракций использовалась оптическая система, основанная на установлении математического отношения между концентрацией хромофора и поглощением света.

Измерение уровня электролитов (калия, натрия, кальция, хлора) проводилось с помощью модуля ионселективного электрода (ISE). Методика основана на

свойстве ионспецифических мембран создавать электрический потенциал для специфичных ионов в растворе. Величина этого электрического потенциала определялась различием концентраций ионов между двумя сторонами мембраны и измерялась по электроду сравнения [74].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевую реабсорбцию рассчитывали по методике Тареева-Реберга[74].

Содержание альбумина в суточной моче определяли с помощью автоматического анализатора компании Siemens DCAVantag (США). Мочу собирали в течение суток, в дальнейшем с помощью картриджа прибора определяли микроальбуминурию (МАУ), показатель которой был эквивалентен 24-часовому мониторингу. Референсными были значения от 10 до 300 мг/сутки[74].

Исследование гормонов плазмы крови. Содержание гормонов (ангиотензина I, альдостерона, адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина) в плазме крови определялось методом радиоиммунологического анализа с помощью стандартных наборов «WescanCoulter» (Чехия).

Кровь брали натощак утром из кубитальной вены в горизонтальном положении. После центрифугирования плазму отделяли от форменных элементов, замораживали и хранили при температуре минус 20⁰С.

Ангиотензин I. Определение активности ангиотензина I плазмы крови проводилось путем генерации ангиотензина I в плазме в процессе инкубации ее при температуре 37⁰С в течение 1,5 ч с последующим сравнением с моноклональными антителами животных, мечеными радиоактивным йодом-125. В норме уровень ангиотензина I составляет 0,2-2,8 нг/мл ч.

Альдостерон. Исследование уровня альдостерона проводилось с использованием стандартных наборов фирмы «WescanCoulter» (Чехия). После инкубации количество йода-125 меченого альдостерона, связанного с моноклональными антителами, было обратно пропорционально количеству

измеряемого альдостерона в плазме больного. За норму принимали уровень альдостерона плазмы крови –1,5-15 нг/дл.

Кортизол. Исследование уровня кортизола проводилось путем прямого определения его концентрации в плазме крови человека с использованием кортизола, меченного йодом-125, и преципитирующего реагента СТЕРОН-К-125 I-M. За норму принималось содержание кортизола плазмы крови 5-22,2 мкг/дл.

Тиреотропный гормон. Определение уровня тиреотропного гормона основывалось на образовании комплекса моноклональных мышинных анти-ТТГ-антител, высокоспецифичных к ТТГ, с плазмой больного и мечеными йодом-125 моноклональными анти-ТТГ-антителами. За норму содержания ТТГ плазмы крови принималось 0,2-3,5 мкЕ/мл.

Трийодтиронин и тироксин. Радиоиммунный анализ общего трийодтиронина и тироксина основывался на сравнении сыворотки больного, контрольной сыворотки и стандарта, меченных радиоактивным йодом-125, и покрытых моноклональными (мышинными) антителами. За норму содержания общего Т4 и Т3 плазмы крови принималось 90-170 пмоль/л и 5-13,5 нмоль/л соответственно.

Адренкортикотропный гормон. Измерение активности АКТГ проводилось реактивами ELSA-АКТГ из набора фирмы «Becton Dickinson» (Чехия). Радиоактивность связанного ELSA пропорциональна концентрации АКТГ плазмы крови. За норму содержания АКТГ плазмы крови принималось 0-111 пг/мл. Показатели концентрации гормонов во всех случаях рассчитывались исходя из значений калибрационной кривой [74].

2.3. Статистическая обработка данных и методология прогнозирования

Как сказано выше результаты исследований вошли в формализованный протокол, где они были представлены либо в абсолютных величинах, либо шифровались бинарным кодом. Каждому признаку присваивался определенный порядковый номер.

В качестве статистических критериев достоверности различий использовали три критерия: параметрические (кси-критерий для качественных переменных и критерий Шеффе), а также непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для количественных переменных [89, 90].

Применение данных критериев для количественных переменных вместо t-критерия Стьюдента объясняется тем, что t-критерий для своего применения требует, чтобы переменные были нормально распределены (внутри групп), а дисперсии наблюдений в группах не слишком различны.

Примененные нами методы лишены указанных недостатков и обладают гораздо большей мощностью, что снижает возможность ошибочно отвергнуть гипотезу о равенстве средних двух выборок, когда в действительности эта гипотеза имеет место. Таким образом, подобный подход позволяет нерандомизированные по количеству наблюдений группы корректно сопоставлять для оценки достоверности различий. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [89, 90].

После получения матрицы коэффициентов корреляции для уменьшения объема информации об исследуемом медицинском объекте был выполнен факторный анализ, который позволяет создавать математические модели синдромологического подхода в медицине [45]. В результате факторизации матрицы коэффициентов корреляции клинические признаки были сведены в группы, идентичные понятию «синдрома болезни». Первый фактор (симптомокомплекс) несет наибольшую информацию об исследованном явлении, что определяется процентом использованной дисперсии. Каждый последующий фактор несет меньшую информацию, но она ортогональна предыдущей, т.е. факторы не имеют корреляционной связи между собой. Факторному анализу было подвергнуто 180 признаков.

Для выявления предикторов увеличения комплекса «интима-медиа» у лиц с неизменным размером КИМ сонных артерий и предгипертонией был применен кластерный анализ, который позволяет моделировать переменные,

т.е. выявлять кластеры объектов, сходных по отношению к определенным кластерам их характеристик [22, 90].

Для получения решающего правила прогнозирования использовался дискриминантный анализ, который выполнялся в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогнозирования и оценка его информативности [89, 90,106]. На первом этапе формируется обучающая информация (матрица), которая представляет собой множество симптомов, достоверно установленным фактом принадлежащих к одному из прогнозируемых состояний. Отбор объектов в матрицу наблюдений производился в клинике из историй болезни или специально разработанного для этой цели первичного учетного документа. Использовались количественные значения признаков: в натуральных единицах измерения или баллах. Обучающая информация представляла собой матрицу обследованных больных размером: $N*(K+L)$, где N - число больных с достоверно установленным состоянием; K - число диагностических признаков; L - группировочный признак состояний, содержащий коды в виде чисел натурального ряда 1,2 и т.д.

На втором этапе вырабатываются решающие правила и дается оценка их информативности. Отнесение пациента к определенному классу выполняется по набору его симптомов на основе расчета линейных дискриминантных функций. Качество выработанных правил оценивается сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице. С помощью модуля *DiscriminantAnalysisStatistica* пошагово проводился отбор информативных признаков для формирования в виде линейных классификационных функций (ЛКФ). Информативность симптомов матрицы наблюдений оценивалась по F-критерию Фишера: $F=S_y/S_w$, где S_y - межгрупповая дисперсия признака; S_w - внутригрупповая дисперсия признака. Использовались признаки, для которых уровень значимости по F-критерию $p \leq 0,05$. ЛКФ обобщала все значимые и

включенные в модель признаки и имела следующий вид: ЛФК $1 = b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + \dots + b_kx_k$, где $b_1, b_2 \dots b_k$ - коэффициенты для симптомов $x_1, x_2 \dots x_k$; $x_1, x_2 \dots x_k$ - возможные значения k -симптомов.

На третьем этапе непосредственно решалась задача медицинской диагностики по выработанным решающим правилам. После обследования пациента определялись количественные значения симптомов, включенных в линейные дискриминантные уравнения, и определялось решение о классификации больного к той или иной группе прогнозируемых заболеваний. Надежность применения дискриминантного анализа обеспечивается достоверностью обучающей информации и достаточным количеством объектов в матрице наблюдений по каждому классу состояний. Число признаков в матрице наблюдений не ограничивается. Однако для решения диагностической задачи по программе дискриминантного анализа отбирается ограниченное число наиболее информативных признаков (обычно 5-10 признаков) [90].

По данным максимальных значений ЛКФ пациентов относили к той или иной группе прогнозирования. По оценке теста всей обучающей информации (матрицы), в каждой из групп определяют число пациентов с положительным и отрицательным прогнозом.

Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 [89]. Вычисления проводились на персональной ЭВМ с процессором PentiumIV.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРОВ КОМПЛЕКСА «ИНТИМА-МЕДИЯ» СОННЫХ АРТЕРИЙ

3.1. Оценка клинико-лабораторных показателей

Полученные результаты исследования свидетельствовали, что из 190 лиц с предгипертонией увеличение КИМ сонных артерий имелось у 53 (27,8%) лиц с ВНАД (2-я группа сравнения), у 137 (72,2%) пациентов этот показатель оставался в пределах нормальных величин (1-я группа сравнения).

При анализе клинических данных головная боль и головокружение были наиболее распространенными жалобами у лиц ВНАД, однако у пациентов 2-й группы они встречались достоверно чаще (94,3% и 50,9% случаев соответственно), что по всей видимости, объясняется не только более высоким уровнем системного АД в рамках ВНАД, а и является следствием церебрального ангиоспазма, в пользу которого свидетельствуют изменения со стороны сосудов глазного дна (по типу Salus 1) (66% против 42,3% соответственно) (табл. 3.1).

Клиническая характеристика групп сравнения таблица 3.1

Признак	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
Головная боль	82 (59,8%)	50 (94,3%)**
Головокружение	50 (36,5%)	27 (50,9%)*
Одышка	17 (12,4%)	3 (5,7%)*

Глазноедно(Salus 1)	58 (42,3%)	35 (66%)*
САД, мм рт.ст.	133,9±3,4	135,4±4,5
ДАД, мм рт.ст.	85,5±4,2	86,6±3,3

*- достоверность различий - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

При оценке лабораторных показателей обращает на себя внимание более высокий уровень гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов у лиц 2-й группы, что наряду с большими средними величинами фибриногена и протромбинового индекса у них же, свидетельствует о имеющих различиях в системной гемостазологии крови.

Лабораторные показатели таблица 3.2

Признак, ед. измерения	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
Гемоглобин, г/л	145,6±12,1	152,9±11,3**
Гематокрит, %	42,8±1,9	44,1±2,4*
Тромбоциты, 10 ³	230,3±56,4	254,7±34,8**
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,77±0,38	5,01±0,59*
Фибриноген, г/л	2,73±0,32	2,85±0,45
ПТИ, %	109,6±9,5	113,6±6,1**
АЧТВ, с	31,85±2,62	32,8±2,76**
АСТ, ме/л	21,3±2,9	24,4±9,1**
АЛТ, ме/л	16,5±6,5	20,6±5,4**
Натрий, ммоль/л	139,5±2,8	141,8±2,3
Калий, ммоль/л	4,19±0,28	4,23±0,36
Общий белок, г/л	74,4±2,5	74,3±1,3
ОХС, ммоль/л	5,27±0,94	4,97±1,31**
ТГ, ммоль/л	1,84±0,93	2,49±1,16**
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,43	1,11±0,32
ЛПНП, ммоль/л	3,15±0,63	2,57±0,81**
ЛПОНП, ммоль/л	0,72±0,31	0,68±0,25
Мочевая кислота, ммоль/л	5,66±1,08	6,26±1,03*
Креатинин, мкмоль/л	81,9±18,0	93,2±12,6**
СКФ, мл/мин	114,7±18,4	120,8±36,5**
Микроальбуминурия, мг/сутки	5,9±0,11	12,0±0,11**
Относительная плотность мочи, ед	1016,2±6,9	1014,7±9,4
Канальцевая реабсорбция, %	98,7±0,6	96,9±0,9**
АКТГ, пг/мл	23,6±6,5	21,2±5,3
Кортизол, мкг/дл	14,5±3,6	17,9±3,6
Альдостерон, нг/дл	10,4±3,3	15,9±2,6
Ангиотензин-1, нг/мл/час	1,53±0,82	1,59±0,66
ТТГ, мке/мл	2,16±1,07	1,60±0,92**
Т3, нг/дл	1,85±0,46	1,88±0,42
Т4, мкг/дл	14,9±2,5	14,7±3,3

* $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ - достоверность различий между I и II группами

Показатели глюкозы крови натощак и мочевой кислоты хотя и оставались в пределах нормальных величин, все же достоверно были выше во 2-й группе сравнения ($p < 0,05$). У всех пациентов с ВНАД показатели липидного обмена находились в пределах референсных значений липидограммы, хотя у лиц 1-ой группы уровни общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) были значимо выше, чем во 2-й группе сравнения. Напротив, уровень триглицеридов (ТГ) был достоверно большим у пациентов 2-й группы, что по всей видимости, входит в «программу» избыточной массы тела у лиц этой группы ($p < 0,05$). Кроме того, результаты биохимического анализа крови выявили у обследованных 2-й группы достоверное повышение уровней «печеночных» аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ) в сравнении с 1-й группой ($p < 0,05$).

Анализ гормонального статуса в группах сравнения, не позволяет выделить каких-либо закономерностей, можно лишь говорить о некотором угнетении глюкокортикоидной активности у лиц с нормальными размерами КИМ сонных артерий (1-я группа), возможно, в следствие большей толерантности к стрессовым ситуациям. При изучении показателей функции щитовидной железы у лиц 1-й группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) изолированное повышение значений тиреотропного гормона (ТТГ) (табл. 3.2).

Следует отметить значимое повышение уровня микроальбуминурии у пациентов 2-й группы сравнения, что свидетельствовало о развитии у них субклинического поражения почек, в «программу» которого входит и увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отражающая внутриклубочковую гипертензию ($p < 0,05$), что представляется вполне логичным.

3.2. Оценка показателей гемодинамики и функциональных проб

Результаты ЭхоКГ-исследования продемонстрировали, что у лиц 2-й группы сравнения выявлены тенденции к ремоделированию миокарда левого

желудочка (ЛЖ), нарушению диастолической его функции. В пользу этого говорят большие показатели конечно диастолического размера (КДР) и диастолической толщины задней стенки ЛЖ (ДТ ЗСЛЖ), а достоверное, в сравнении с 1-й группой, превышение индекса массы миокарда (ИММЛЖ) в сочетании с относительной толщиной стенок (ОТС) заставляет думать о формировании у лиц с увеличенным КИМ уже на стадии ВНАД концентрической гипертрофии ЛЖ, параллельно с ремоделированием сосудов. У пациентов 2-й группы выявлены достоверно большие показатели, характеризующие сократительную способность миокарда (фракция выброса - ФВ и ударный объем - УО), однако наличие у них больших размеров левого предсердия (ЛП) и показателя Е/А говорит о тенденции, в сравнении с 1-й группой, к формированию диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 3.3).

Показатели гемодинамики (по данным ЭхоКГ) таблица 3.3

Признак, ед. измерения	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
КСР, см	3,11±0,34	3,24±0,34
КДР, см	5,12±0,32	5,38±0,26
КСО, мл	39,2±8,9	42,6±9,1**
КДО, мл	125,6±21,6	137,6±21,8**
ФВ, %	68,2±3,8	69,8±5,8**
УО, мл	86,5±12,9	94,6±13,3**
МОК, л	6,04±0,89	6,62±1,07**
ММЛЖ, гр	165,8±49,2	208,6±30,2**
ИММЛЖ, г/ м ²	79,9±9,5	94,7±9,6**
ДТ МЖП, см	0,91±0,29	1,03±0,12**
ДТ ЗСЛЖ, см	0,89±0,12	1,04±0,14*
ЛП, см	3,57±0,50	3,89±0,32**
Е/А, ед	1,10±0,16	1,17±0,11
ММЛЖ/росту, г/ м ²	37,8±7,1	44,8±6,4**
ОТС, ед	0,34±0,03	0,38±0,02**
Корень аорты, см	3,15±0,24	3,44±0,21**

*p<0,05; ** - p<0,01 - достоверность различий между I и II группами

При изучении показателей СМАД, можно отметить, что у обследованных 2-й группы отмечалось достоверное повышение по сравнению с лицами 1-й группы показателей как систолического, так и диастолического АД (соответственно САД, так и ДАД) (p<0,01). При этом показатели пульсового

АД (ПАД), вариабельность ДАД, как и индекс времени ДАД (ИВ ДАД) были наибольшими во 2-й группе сравнения ($p < 0,05$), напротив вариабельность САД и ИВ САД были достоверно выше в 1-й группе ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

Показатели периферического АД (по данным СМАД) таблица 3.4

Показатель СМАД, мм рт.ст.	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ \geq 0,9 (n=53)
САД ср.сутки, мм рт.ст	134,6 \pm 5,5	136,5 \pm 3,8*
САД ср. день, мм рт ст.	126,5 \pm 5,2	130,1 \pm 8,3**
САД ср. ночь, мм рт.с.т	114,3 \pm 9,7	122,5 \pm 9,8**
ДАД ср. сутки, мм рт.ст.	85,2 \pm 1,7	86,5 \pm 1,7*
ДАД ср. день, мм рт.ст.	79,8 \pm 6,4	81,3 \pm 6,5
ДАД ср. ночь, мм рт.ст.	75,9 \pm 4,4	85,5 \pm 8,6**
ПАД, мм рт.ст.	51,5 \pm 3,4	55,9 \pm 4,2**
САД вариабельность сутки, мм рт.ст.	9,8 \pm 4,4	9,4 \pm 3,4
САД вариабельность день, мм рт.ст.	9,5 \pm 1,6	9,3 \pm 1,2
САД вариабельность ночь, мм рт.ст.	9,8 \pm 1,2	9,6 \pm 2,5
ДАД вариабельность сутки, мм рт.ст.	8,5 \pm 3,2	9,0 \pm 2,1
ДАД вариабельность день, мм рт.ст.	8,7 \pm 1,6	9,4 \pm 1,6**
ДАД вариабельность ночь, мм рт.ст.	8,8 \pm 2,5	7,4 \pm 1,2*
ИВ САД, день % (сistol.нагрузка)	13,6 \pm 2,9	11,9 \pm 1,7**
ИВ САД, ночь % (сistol.нагрузка)	13,6 \pm 1,7	12,5 \pm 1,6*
ИВ ДАД, день % (диастол.нагрузка)	14,6 \pm 1,7	27,4 \pm 5,8**
ИВ ДАД, ночь % (диастол.нагрузка)	19,7 \pm 2,7	24,3 \pm 2,6**
Степеньночногоснижения САД,%	13,2 \pm 1,5	12,7 \pm 2,4
Степеньночногоснижения ДАД,%	15,3 \pm 4,2	16,5 \pm 2,7

* $p \leq 0,05$, ** $\leq 0,001$ при сравнении больных 1 и 2 групп.

Показатели центрального АД существенно не отличались от данных периферического АД. При анализе результатов СМАД видно, что АД (как

систолическое, так и диастолическое) имело ту же направленность, что и периферическое: в группе лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ (2-я группа) САД и ДАД в течение всех суток выше, чем у обследованных с КИМ сонных артерий $< 0,9$ (1-я группа) (табл. 3.5).

Показатели центрального АД (по данным СМАД) таблица 3.5

Показатель СМАД, мм рт.ст.	1 гр. КИМ $< 0,9$ (n=137)	2 гр. КИМ $\geq 0,9$ (n=53)
САД ао, сутки, мм рт.ст.	110,1 \pm 5,1	112,6 \pm 7,5**
ДАД ао, сутки, мм рт.ст.	75,6,6 \pm 4,1	81,1,6 \pm 6,3**
АД ао, среднее, сутки, мм рт.ст.	89,8 \pm 3,8	93,6 \pm 6,7**
ПАД ао, сутки, мм рт.ст.	32,3 \pm 3,4	34,9 \pm 3,5**
САД ао, день, мм рт.ст.	114,3 \pm 5,3	116,6 \pm 6,1
ДАД ао, день, мм рт.ст.	80,9 \pm 5,5	85,6 \pm 6,5
АД ао, среднее, день, мм рт.ст.	92,6 \pm 5,1	97,1 \pm 5,5*
ПАД ао, день, мм рт.ст.	31,5 \pm 3,6	34,4 \pm 3,6*
САД ао, ночь, мм рт.ст.	102,7 \pm 7,6	103,2 \pm 8,1
ДАД ао ночь, мм рт.ст.	67,9 \pm 3,6	72,9 \pm 7,5*
АД ао, среднее, ночь, мм рт.ст.	80,2 \pm 6,5	83,3 \pm 7,1*
ПАД ао, ночь, мм рт.ст.	34,6 \pm 4,1	35,6 \pm 4,1

* $p \leq 0,05$, ** $\leq 0,001$ при сравнении больных 1 и 2 групп.

В равной степени это касается показателей, характеризующих артериальную жесткость ($AI_{\text{хао}}$, $PWV_{\text{ао}}$), которые во 2-й группе были значимо выше, при этом время распространения отраженной волны (RWT) было наименьшим по сравнению с обследованными 1-й группы ($p < 0,05$) (табл. 3.6).

Показатели артериальной жесткости (данным СМАД) таблица 3.6

Показатель	1 гр. КИМ $< 0,9$ (n=137)	2 гр. КИМ $\geq 0,9$ (n=53)
$AI_{\text{хао}}$, день, %	5,1 \pm 8,4	6,1 \pm 9,3*
$AI_{\text{хао}}$, ночь, %	10,6 \pm 3,1	12,7 \pm 0,1*
$AI_{\text{хао}}$, сутки, %	6,1 \pm 1,5	6,3 \pm 1,3
ПАД ао, день, мм рт.ст.	31,5 \pm 3,6	34,4 \pm 3,6*
ПАД ао, ночь, мм рт.ст.	34,6 \pm 4,1	35,6 \pm 4,1
ПАД ао, сутки, мм рт.ст.	32,3 \pm 3,4	34,9 \pm 3,5**

СПВ ао, м/с (PWV _{ао})	9,84±0,8	10,8±0,9*
Время расп.отраж.волн, (RWTТ), с	139,6±4,9	137,9±7,9*
Индекс ригид.артерий (ASI), у.е.	128,4±13,6	136,5±10,8*

*p<0,05;**- p<0,01 - достоверность различий между I и II группами

Анализ типов ночного снижения АД в группах сравнения показал, что во 2-й группе физиологическое снижение АД отмечалось лишь у незначительного более 30% лиц, напротив, в 1-й группе этот показатель имел место у 43,1% пациентов. Неблагоприятные типы ночного снижения АД (non-dipper, over-dipper, night-peaker) констатировались преимущественно у пациентов 2-й группы (рис. 3.7).

Показатели суточного ритма артериального давления таблица 3.7

Признак, ед. измерения	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
dipper	59 (43,1%)	17 (32,1%)
non-dipper	37 (27,0%)	22 (41,5%)
over-dipper	38 (27,7%)	14 (26,4%)
night-peaker	3 (2,2%)	0

Данные ХМЭКГ существенно не различались в группах сравнения. ЭКГ во 2-й группе характеризовалось более широким, но не выходящим за пределы нормальных величин, комплексом QRS и продолжительностью интервала QT. Более продолжительный, чем в 1-й группе, интервал QT может предполагать вероятное формирование предрасположенности к электрической нестабильности миокарда. Однако клинической интерпретации это не имеет, как, впрочем, и выявленная при ХМЭКГ несколько большая эктопическая активность за счет предсердной и желудочковой экстрасистолии, отмеченная в группе лиц с неувеличенным КИМ сонных артерий (1-я группа) – среднее суточное количество суправентрикулярных экстрасистол в этой группе составило 116,2±18,2, желудочковых – 19,6±4,5. В группе лиц с КИМ сонных артерий ≥0,9 мм (2-я группа) количество экстрасистол было и того меньше, хотя у 6

пациентов (11,3%) при мониторинговании ЭКГ по Холтеру были зарегистрированы короткие пароксизмы фибрилляции предсердий (табл. 3.8).

Данные ЭКГ и мониторингования ЭКГ по Холтеру таблица 3.8

Признак	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
PQ, с	0,16±0,01	0,16±0,02
QRS, с	0,08±0,01	0,09±0,02*
QT, с	0,36±0,01	0,37±0,02*
ЧСС мин	51,1±6,3	56,3±9,2**
ЧСС макс	124,9±4,7	128,4±7,6*
Ex.S, ед	116,2±18,2	29,6±9,1*
Ex.V, ед	19,6 ±4,5	17.3±3,5*
ПФМА, ед	0	6 (11,3%)
АВ-блок. 1ст., ед	0	2(2,4%)
БЛНПГ передняя ветвь, ед	17 (12,7%)	9 (18%)
Неспециф.изменения зубца Т, ед	10 (7,2%)	5 (9,2%)

*p<0,05, **≤0,001 при сравнении больных 1 и 2 групп.

Нагрузочные пробы, проведенные обследованным пациентам, показали более выраженную гипертензивную реакцию (САД) на нагрузку у лиц 2-й группы, хотя мощность нагрузки у лиц 1-й группы оказалась достоверно меньшей. Последнее обстоятельство можно объяснить меньшей толерантностью к физическим нагрузкам лиц 1-й группы, в пользу чего свидетельствовала исходная и постнагрузочная склонность у них к учащенному пульсу(табл.3.9).

Показатели нагрузочных проб (ВЭМ) таблица 3.9

Признак, ед. измерения	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
ЧСС исходная, уд/мин	74,3±5,8	71,4±8,4*
ЧСС нагрузка, уд/мин	139,1±9,3	129,4±8,2*
САД исходное, мм рт. ст.	124,6±8,1	124,3±7,7
ДАД исходное, мм рт. ст.	82,6±3,4	81,9±,76
САД нагрузка, ммрт.ст.	178,3±9,9	198,7±9,9*
ДАД нагрузка, мм рт. ст	90,0±6,2	94,4±5,9*
Мощность нагрузки, Вт	127,4±15,5	132,8±16,4*
Неспец. изменения зубца Т	10 (7,2%)	5 (9,2%)

*p<0,05;**- p<0,01 - достоверность различий между I и II группами

Необходимо отметить, что у пациентов обеих групп признаков ишемии при проведении нагрузочных проб не отмечалось, лишь у лиц 1-й группы достоверно чаще на высоте нагрузки отмечались неспецифические изменения зубца Т, да и то в небольшом количестве случаев.

Исследования линейной скорости кровотока по экстра- и интракраниальным артериям выявили достоверное увеличение скоростных показателей в бассейнах сонных (ОСА, ВСА) и позвоночных артерий (ПА) у лиц 2-й группы и средней мозговой артерии (СМА) у пациентов 1-й группы, как и частоты извитостей сонных артерий у них, что является отражением различий в эластических свойствах сосудов, обусловленных увеличением, по сравнению с 1-й группой, КИМ сонных артерий (табл. 3.10).

Показатели кровотока в экстра- и интракраниальных артериях (ЛСК) таблица 3.10

Признак, ед. измерения	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
ОСА, см/с	90,6±28,9	114,1±20,4*
ВСА, см/с	80,5±9,8	82,2±9,7*
СМА, см/с	89,5±8,9	87,5±8,9*
ПА, см/с	39,6±9,5	46,4±9,7*
КИМ, мм	0,66±0,02	1,07±0,07*
наличие извитостей сонных артерий	32 (60,4%)*	62 (45,3%)*

*p<0,05; ** - p<0,01 - достоверность различий между I и II группами

Таким образом, уже простое сравнение средних величин признаков, полученных при обследовании лиц с нормальным и увеличенным КИМ сонных артерий и ВНАД, выявило ряд достоверных различий. Анализ различий показал, что даже в рамках ВНАД у лиц с КИМ сонных артерий ≥0,9 мм (2-я группа) средние величины САД и ДАД значимо выше, чем у тех, кто имел КИМ сонных артерий <0,9 мм (1-я группа). Это подтверждается как при рутинном (повторном) измерении АД, так и при его суточном мониторинговании. Анамнестически, длительность регистрации ВНАД в группе лиц с увеличенным КИМ сонных артерий (2-я группа), также была больше. Полученные данные обосновывают прямую связь между толщиной КИМ сонных артерий с уровнем АД и длительностью его повышения уже на

стадии предгипертонии. Следствием утолщения КИМ сонных артерий является изменение эластических свойств сосудов, что подтверждается данными изучения показателей центрального АД и ультразвуковой доплерографии экстра и интракраниальных артерий. Кроме связи уровня ВНАД с толщиной КИМ сонных артерий, у лиц 2-й группы (КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм) чаще выявлялся ряд модифицируемых ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, табакокурение, гиподинамия). Следовательно, наличие выявленных изменений, должно учитываться при разработке индивидуальных программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений еще на стадии ВНАД.

Дальнейший анализ вышеуказанных особенностей предгипертонии в группах сравнения с применением методов многомерной статистики даст возможность подойти к прогнозированию у них ремоделирования сосудистого русла.

4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕДУЩИХ СИМПТОМОКОМПЛЕКСОВ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРОВ КОМПЛЕКСА «ИНТИМА-МЕДИЯ» СОННЫХ АРТЕРИЙ

Статистическая обработка исходного материала исследования позволила выделить в каждой группе сравнения по 5 факторов, описывающих, соответственно, в 1-й и 2-й группах 51,2% и 74,4% дисперсии математической модели пациента с ВНАД.

Как следует из таблицы 4.1, анализ факторов, вошедших в 1-ю группу сравнения (КИМ сонных артерий < 0,9 мм) показал следующее. В первый фактор, объясняющий 14,6% дисперсии системы, вошли шестнадцать признаков, причем восемь из них характеризуют эластичность сосудов (это дало основание обозначить 1-й симптомокомплекс как «фактор эластичности сосудов»), четыре – размер и объем левого желудочка, как в систолу, так и в диастолу, и еще четыре не имеют прямого отношения к состоянию ССС. То, что большинство признаков первого фактора характеризуют состояние ССС не случайно, т.к. известно, что пульсовое давление, отражает эластические

свойства магистральных сосудов и насосную функцию левого желудочка [131].

Анализ признаков, вошедших в этот фактор, подтверждает то, что изменение эластических свойств сосудов влечет за собой изменение геометрии левого желудочка. Сочетание в рамках одного фактора признаков, отражающих прямую зависимость между величиной пульсового давления в аорте и геометрией левого желудочка с одной стороны и обратную – с показателем возраста, также представляется естественным. Таким образом, изменения эластических свойств сосудов и геометрии левого желудочка у лиц с ВНАД имеет место еще до появления признаков ремоделирования сосудов и, в определенной мере, связано с возрастом пациентов.

Характеристика 1-го симптомокомплекса 1-ой группы таблица 4.1

Фактор	1-я группа (n=137) КИМ <0,9 мм	
Первый фактор	«фактор эластичности сосудов» (14,6%)	
Возраст		-0,460
Гемоглобин		+0,568
АЛТ		+0,592
АСТ		+0,550
КДР ЛЖ		+0,498
КСР ЛЖ		+0,469
КДО ЛЖ		+0,492
КСО ЛЖ		+0,481
ПАД ао		+0,843
АГхао сутки		-0,794
АГхао день		-0,738
ПАД ао ночь		+0,723
АГхао ночь		-0,860
ASI		+0,640
RWTT		+0,681
ЛСК ОСА		+0,610
	F1= 1/18,4(-0,460X₁+...+0,610X₁₆)	

Примечание: X — признак внутри фактора

Второй симптомокомплекс (фактор) 1-й группы сравнения, объясняющий 11,2% дисперсии системы включил в себя кроме признаков, отражающих состояние миокарда левого желудочка, признаки, традиционно

рассматриваемые, как ФР ССЗ, причем по факторной нагрузке они по убывающей распределились следующим образом: «индекс массы тела» (ИМТ) (+0,898), «возраст»(+0,739), «мочевая кислота» (+0,604), «СКФ» (+0,565), «триглицериды» (+0,550), «МАУ»(-0,490), такое распределение признаков внутри фактора позволило обозначить его как «фактор сердечно-сосудистых рисков» (табл. 4.2). Анализ показывает, что признаки, обуславливающие риск развития ССЗ, имеют однонаправленные значения с признаками, характеризующими состояние левого желудочка, его массу и толщину стенок.

Характеристика 2-го симптомокомплекса 1-ой группы таблица 4.2

Второй фактор	«фактор сердечно-сосудистых рисков» (11,2%)	
	Возраст	+0,739
	ИМТ	+0,898
	Одышка при ФН	+0,508
	МАУ	-0,490
	Триглицериды	+0,550
	Мочевая кислота	+0,604
	ИММЛЖ	+0,543
	ДТ МЖП	+0,549
	ДТ ЗСЛЖ	+0,562
	Левое предсердие	+0,777
	PWV _{ao}	+0,526
	Извитости ВСА	+0,690
	СКФ	+0,565
	F2= 1/18,1(+0,739X₁+...+0,565X₁₃)	

Примечание: X — признак внутри фактора.

Важно, что во второй фактор не вошли признаки, относящиеся, собственно к АД. Таким образом, факторы риска ССЗ у лиц с величиной КИМ сонных артерий <0,9мм (1-я группа сравнения) проявили себя как независимые от АД предикторы ремоделирования сердца и сосудов еще на стадии ВНАД. В предложенную схему рассуждения не вписывается отрицательное значение

МАУ. В тоже время высокий показатель факторной нагрузки признака «СКФ», совпадающего по направленности с другими признаками, заставляет думать о том, что у лиц, вошедших в 1-ю группу, может иметь место формирование внутриклубочковой гиперфилтрации, что помимо МАУ, рассматривается как неблагоприятный в плане сердечно-сосудистых осложнений признак. Это, в определенной мере, подтверждает анализ третьего и четвертого факторов анализируемой математической модели, о чем будет сказано ниже.

В отличие от фактора «сердечно-сосудистых рисков», третий симптомокомплекс (10,4% дисперсии системы) в подавляющем большинстве объединил признаки, касающиеся, собственно, АД, как систолического, так и диастолического – тринадцать из девятнадцати (табл. 4.3).

Характеристика 3-го симптомокомплекса 1-ой группы таблица 4.3

Третий фактор	«фактор артериального давления» (10,4%)
Тромбоциты	+0,566
Мочевая кислота	+0,513
Канальцевая реабсорбция	+0,570
СКФ	+0,734
Тироксин	+0,460
САД среднедневное	+0,782
ДАД среднедневное	+0,783
САД средне ночное	+0,544
САД ао	+0,684
ДАД ао	+0,727
САД ао день	+0,689
ДАД ао день	+0,663
САД ао ср. день	+0,674
PWV _{ао}	+0,658
ИБ САД день	+0,619
ИБ ДАД день	+0,727
ЛСК ПА	-0,477
$F_3 = 1/17,3(+0,566X_1 + \dots - 0,477X_{17})$	

Примечание: X — признак внутри фактора

Это дало нам основание обозначить третий фактор, как «фактор артериального давления». Подавляющее число признаков имеет

положительные взаимосвязи между собой, причем наибольшую факторную нагрузку несут среднедневные показатели САД (+0,783) и ДАД (+0,782). В меньшей степени, хотя с достаточно высокой положительной корреляцией, это относится к среднесуточному и среднедневному САД и ДАД, измеренному в аорте. Как и при рассмотрении второго, так и при рассмотрении третьего фактора, высокую положительную факторную нагрузку демонстрирует признак «СКФ» (+0,734), что говорит о связи СКФ с уровнем как систолического, так и диастолического АД у лиц 1-й группы исследования.

Это же относится и к признаку «канальцевая реабсорбция», факторная нагрузка которого составила +0,570. Таким образом, третий симптомокомплекс демонстрирует кроме совокупности признаков, полученных при СМАД, еще и их тесную связь с почечными функциями.

Характеристика 4-го симптомокомплекса 1-ой группы таблица 4.4

Четвертый фактор	«фактор кардио-ренальных взаимосвязей» (7,7%)	
	Гемоглобин	+0,462
	Фибриноген	+0,530
	МАУ	+0,548
	Креатинин	+0,642
	Калий	+0,536
	Дневной диурез	+0,566
	ОПМ	-0,475
	Трийодтиронин	+0,532
	КСР ЛЖ	+0,460
	КСО ЛЖ	+0,462
	ИММЛЖ	+0,754
	ДТ МЖП	+0,612
	ДТ ЗСЛЖ	+0,592
	ДАД ср. ночь	+0,549
	САД ао ночь	+0,600
	ДАД ао ночь	+0,684
	САД ао ср. ночь	+0,617
	ИБ САД ночь	+0,456
	ИБ ДАД ночь	+0,559
	F4=1/16,0(0,462X₁...+0,559X₁₉)	

Примечание: ОПМ – относительная плотность мочи; X — признак внутри фактора.

Четвертый фактор уточняет эту связь (табл. 4.4). Анализ совокупности признаков, вошедших в четвертый фактор, позволяет сгруппировать их на признаки показателей «красной крови» и гемокоагуляции; признаки почечных функций; признаки, характеризующие размеры стенок и полостей левого желудочка сердца; и, наконец, признаки параметров АД. Не зависимо от того, в какую группу вошел тот или иной признак, все они имеют положительные корреляционные связи внутри фактора (за исключением показателя «относительной плотности мочи»). Именно представленная группировка взаимосвязанных признаков, среди которой значительное место занимают признаки почечных функций и состояния ССС, позволило нам обозначить четвертый симптомокомплекс как «фактор кардио-ренальных взаимосвязей». Он объединил 7,7% дисперсии системы. В состав симптомокомплекса вошел такой признак как «МАУ». Этот признак демонстрирует высокую положительную связь практически со всеми другими признаками рассматриваемого фактора, что является математическим подтверждением существующих представлений о том, что риск ССО существенно зависит от уровня мочевой экскреции альбумина [56], причем значение МАУ проявляется уже на стадии ВНАД до появления патологического изменения соотношений КИМ сонных артерий.

Последний, пятый, из рассматриваемых факторов 1-й группы сравнения, в определенной мере, по своей сути, перекликается со вторым фактором – «фактором сердечно-сосудистых рисков» (табл. 4.5). В пятом факторе наибольшую факторную нагрузку несет признак «одышка при значительных физических нагрузках» (-0,704). Причем по отношению к другим признакам, за исключением признака «степень снижения ночного ДАД», он имеет обратное значение, то есть, одышка связана с малоподвижным образом жизни (гиподинамия) и тенденцией к повышению АД, что косвенно свидетельствует о детринированности, при этом уменьшается и степень

ночного снижения ДАД. Все выше изложенное позволяет обозначить пятый фактор, как «фактор снижения переносимости физических нагрузок».

Характеристика 5-го симптомокомплекса 1-ой группы таблица 4.5

Пятый фактор	«фактор снижения переносимости физических нагрузок» (7,5%)	
	Гиподинамия	+0,489
	Одышка при ФН	-0,704
	Ангиотензин 1	+0,484
	Альдостерон	+0,530
	ДАД среднее ночь	+0,545
	САД среднее день	+0,664
	ИБ САД ночь	+0,541
	ИБ ДАД ночь	+0,492
	ДАД СНС	-0,472
	F5= 1/12,3(0,489X₁+...-0,472X₉)	

Примечание: ФН – физическая нагрузка; X — признак внутри фактора

Таким образом, математическая модель пациента сКИМ сонных артерий <0,9мм ВНАД представляет собой сочетание симптомокомплексов, отражающих «эластичность сосудов», «сердечно-сосудистых рисков», «уровень АД», «кардио-ренальные взаимосвязи» и «снижение переносимости физических нагрузок».

Факторный анализ, проведенный по отношению к лицам 2-й группы сравнения (сочетание ВНАД и КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм), дал несколько иные результаты (табл. 4.6).

Характеристика 1-го симптомокомплекса 2-ой группы таблица 4.6

Фактор	2-я группа (n=53) КИМ $\geq 0,9$ мм	
Первый фактор	«фактор артериального давления» (23,2%)	
	Длительность ВНАД	+0,468
	Фибриноген	+0,946
	ОПМ	-0,593
	МАУ	+0,775
	Кортизол	-0,751
	САД ср. день	+0,966
	ДАД ср. день	+0,884
	САД ср. ночь	+0,883
	ДАД ср. ночь	+0,903
	САД ао	+0,988
	ДАД ао	+0,935
	САД ао ср.	+0,985
	ПАД ао	+0,829
	АIхао сутки	+0,849

САД ао день	+0,970
ДАД ао день	+0,900
САД ао ночь	+0,985
ДАД ао ночь	+0,957
ПАД ао день	+0,839
ПАД ао ночь	+0,805
АІхао день	+0,844
АІхао ночь	+0,866
ИБ САД день	+0,966
ИБ САД ночь	+0,856
ИБ ДАД день	+0,793
ИБ ДАД ночь	+0,733
САД СНС	-0,456
F1=1/35,1(0,468X₁+...-0,456X₂₇)	

Примечание: ОПМ – относительная плотность мочи; СНС – степень ночного снижения; X — признак внутри фактора.

Первый фактор оказался наиболее значимым (23,2% дисперсии системы). По своей структуре он оказался близким к третьему фактору 1-й группы сравнения, что дало нам основание обозначить его так же – «фактор артериального давления». Вместе с тем, его факторный вес не только оказался наибольшим среди всех последующих симптомокомплексов, но и количество признаков, вошедших в него, оказалось наибольшим, причем все признаки имеют высокие и, как правило, положительные взаимосвязи. Восемнадцать из двадцати семи признаков касаются различных параметров АД, полученных при СМАД. Отрицательное, по отношению ко всем остальным, значение факторной нагрузки признака «степень ночного снижения САД», может характеризовать особенность суточного профиля АД в анализируемой группе сравнения(non-dipper), что отличает ее от 1-й группы. Особенностью фактора является то, что в него вошел признак «МАУ», как сопряженный с АД. Данный факт свидетельствует о том, что имеются прямые взаимосвязи уровня АД со степенью альбуминурии.

Характеристика 2-го симптомокомплекса 2-ой группы таблица 4.7

Второй фактор	«фактор сердечно-сосудистых рисков» (15,9%)	
	Отягощенная наследственность	-0,482
	ИМТ	+0,885
	Курение	+0,700
	Гиподинамия	+0,820

АСТ	+0,476
АЛТ	+0,497
Натрий	-0,694
Калий	+0,682
ЛПВП	-0,789
ЛПНП	-0,758
ЛПОНП	+0,497
ТТГ	-0,784
ИММЛЖ	+0,475
Е/е ср.	-0,553
СКФ	+0,736
КСР ЛЖ	-0,593
КСО ЛЖ	-0,517
ФВ ЛЖ	+0,790
АСI	+0,546
САД ср. день	+0,638
ДАД ср. день	+0,606
САД ср. ночь	+0,614
ДАД ср. ночь	+0,589
ЛСК СМА	+0,598
ЛСК ВСА	+0,556
F2=1/24,9(-0,482X₁+...+0,556X₂₅)	

Примечание: X — признак внутри фактора

Так же, как и в 1-й группе сравнения, в анализируемой группе на второе место по доле использованной дисперсии системы (15,9%) вышел симптомокомплекс, наибольшую факторную нагрузку в котором несут признаки, рассматриваемые как ФР сердечно-сосудистых осложнений. Так, коэффициент признака «ИМТ» составил +0,885, «курение» (+0,700); «гиподинамия» (+0,820); «липопротеиды очень низкой плотности» (ЛПОНП)» (+0,497), а также, собственно АД «САД» (+0,638); «ДАД» (+0,606). Таким образом, второй фактор мы также обозначили как «фактор сердечно-сосудистых рисков» (табл. 4.7).

Характеристика 3-го симптомокомплекса 2-ой группы таблица 4.8

Третий фактор	«фактор ремоделирования левого желудочка» (13,8%)	
	Возраст	+0,530
	Длительность ВНАД	+0,546
	Отягощен. наследственность	-0,644
	Гемоглобин	-0,520
	Креатинин	+0,533
	Дневной диурез	-0,524
	Ночной диурез	+0,637

ОПМ	-0,614
ИММЛЖ	+0,799
Е/е ср.	-0,534
КДР ЛЖ	+0,834
КСР ЛЖ	+0,489
КДО ЛЖ	+0,828
КСО ЛЖ	+0,570
ДТ МЖП	+0,725
ДТ ЗСЛЖ	+0,489
Левое предсердие	+0,520
ЕхV	-0,721
АІхао ночь	-0,710
ASI	+0,490
PWV _{ао}	-0,680
ЛСК ОСА	+0,628
КИМ	+0,787
F3 = 1/23,2(0,530X₁+...+0,787X₂₃)	

Примечание: ФН – физическая нагрузка; ОПМ – относительная плотность мочи; ЕхS – предсердная экстрасистолия; ЕхV – желудочковая экстрасистолия; X — признак внутри фактора.

Наибольшую факторную нагрузку среди показателей, вошедших в третий фактор, несут признаки, характеризующие состояние миокарда левого желудочка: его полостей, толщины стенок, насосной функции. Величины этих признаков имеют не только прямые взаимосвязи между собой, но и сопряжены с возрастом, длительностью анамнеза ВНАД, отдельными признаками эластичности артерий «индекс ригидности артерий» (+0,490). Все это дает основание рассматривать данный фактор как «фактор ремоделирования левого желудочка».

Четвертый фактор объединил 12,1% дисперсии системы. Особенностью данного фактора является то, что наибольшие значения имеют признаки, отражающие липидный обмен и гормональный статус (АКТГ, «трийодтиронин», «альдостерон»), причем соотношение липидов и гормонов несут разнонаправленную факторную нагрузку. Исходя из этого, четвертый фактор обозначен нами как «фактор гормонально-метаболических взаимосвязей».

Характеристика 4-го симптомокомплекса 2-ой группы таблица 4.8

Четвертый фактор	«фактор гормонально-метаболических взаимосвязей» (12,1%)	
	Длительность ВНАД	+0,518
	Гиподинамия	+0,461
	Глазное дно (salus1)	+0,670
	АЛТ	-0,576
	Холестерин	-0,863
	Триглицериды	-0,677
	ЛПОНП	-0,482
	Альдостерон	+0,539
	АКТГ	+0,834
	Канальцевая реабсорбция	-0,873
	СКФ	+0,456
	Трийодтиронин	+0,776
	КСР ЛЖ	-0,595
	КСО ЛЖ	-0,596
	ФВ ЛЖ	+0,538
	ДТ ЗСЛЖ	+0,634
	Левое предсердие	+0,502
	АХао день	-0,488
	ЛСК ПА	+0,480
	ЛСК СМА	+0,500
	F4= 1/21,6(0,518X₁+...+0,500X₂₀)	

Примечание: X — признак внутри фактора

Наконец, пятый фактор, описывающий 9,9% дисперсии системы, включил в себя ряд признаков, наибольшую факторную нагрузку среди которых несут показатели, характеризующие ригидность сосудистой стенки и различные параметры АД, полученные в результате суточного его мониторинга. По признакам, несущим наибольшую факторную нагрузку, анализируемый симптомокомплекс мы обозначили как «фактор сосудистой ригидности». Интересно то, что коэффициенты факторной нагрузки, характеризующие упругость сосудистой стенки, имеют противоположное значение по отношению к снижению АД в ночные часы, то есть, чем больше ригидность сосудов, тем в меньшей степени снижается систолическое и диастолическое АД ночью. Кроме уже сказанного, пятый фактор демонстрирует прямую связь ригидности сосудов с такими признаками как «возраст» (+0,676), частотой выявления «изменений сосудов глазного дна (salus 1)» (+0,451), с

некоторыми биохимическими показателями крови («триглицериды», «мочевая кислота», «калий»).

Характеристика 5-го симптомокомплекса 2-ой группы таблица 4.9

Пятый фактор	«фактор сосудистой ригидности»(9,9%)	
	Возраст	
Глазное дно(salus 1)		+0,451
Калий		+0,576
Триглицериды		+0,573
Мочевая кислота		+0,716
Ангиотензин 1		-0,557
Левое предсердие		+0,493
ExS		-0,774
АIхао день		+0,970
PWVao		-0,486
RWTT		+0,906
САД		+0,462
ДАД		+0,719
АД сред.		+0,832
САД СНС		-0,643
ДАД СНС		-0,837
ЛСК ОСА		-0,531
ЛСК ВСА		-0,775
F5= 1/20,5(0,676X₁+...-0,775X₁₈)		

Примечание: ExS – предсердная экстрасистолия; ExV – желудочковая экстрасистолия; X — признак внутри фактора.

Проведенный факторный анализ в группах сравнения позволил выявить ряд различий. Во-первых, хотя в каждую из групп вошло по пять факторов, процент дисперсии каждого фактора группы лиц сКИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм (2-я группа) выше, чем среди обследованных с нормальным его показателем (1-я группа), что свидетельствует о большей устойчивости изменений.

Во-вторых, если в 1-й группе сравнения наиболее значимым явился фактор, описывающий «эластичность сосудов», то во 2-й группе на первый план выступает симптомокомплекс «артериального давления», сопряженный с определенной длительностью «анамнеза ВНАД» и, что существенно, с «МАУ». Фактор «артериального давления» по своему значению для характеристики всей математической модели пациентов с ВНАД в 1-й группе занимает только третье место.

В-третьих, для характеристики обеих групп сравнения практически одинаковое значение имеет фактор «сердечно-сосудистых рисков», хотя внутри факторов имеются определенные различия по набору признаков. Если в группе лиц с КИМ сонных артерий $<0,9$ мм (1-я группа) уровень АД не является ведущим по отношению к другим традиционным ФР, то на долю его в группе лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм (2-я группа) он, по факторной нагрузке, занимает одно из ведущих мест. Пятый фактор 1-й группы сравнения отражает связь переносимости физических нагрузок и уровней АД, что уточняет значение факторов риска в математической модели лиц с ВНАД.

В-четвертых, факторный анализ показал, что кардио-ренальные взаимосвязи начинают проявляться еще тогда, когда КИМ сонных артерий остается в пределах нормальных величин, хотя процент дисперсии четвертого фактора не велик. В то же время, в группе лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм (2-я группа), признаки, отражающие почечные дисфункции, вошли практически во все симптомокомплексы с достаточно высокой степенью положительной взаимосвязи.

В-пятых, для группы лиц с увеличенным КИМ сонных артерий (2-я группа) свойственны не только признаки ремоделирования сосудов, но и сопряженное с уровнем АД ремоделирование миокарда левого желудочка. При этом изменения структурно-функциональных показателей сосудистой стенки не зависели от уровня липидов сыворотки крови, т.е. носили, по всей видимости, неатерогенный характер, что характеризует КИМ сонных артерий в этой возрастной группе не только лишь как маркер атеросклеротического поражения ССС.

В-шестых, на ригидность сосудов влияет тип суточных ритмов АД: лицам с увеличенным КИМ сонных артерий свойственен тип «non-dipper», что статистически доказывает пятый фактор.

Таким образом, увеличение размеров КИМ сонных артерий у лиц с ВНАД может свидетельствовать в пользу трансформации функциональных изменений сосудов в органические.

ГЛАВА 5. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА УВЕЛИЧЕНИЯ РАЗМЕРОВ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИАСОННЫХ АРТЕРИЙ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ЕГО ПРОФИЛАКТИКА.

Дальнейший анализ вышеуказанных особенностей ВНАД в группах сравнения с применением методов многомерной статистики показал возможность выделить клинические предикторы вероятного увеличения размеров КИМ сонных артерий, оценить возможность прогнозирования его

увеличения и обосновать комплекс профилактических мероприятий по предупреждению или замедлению ремоделирования сосудистой стенки.

5.1. Математическое моделирование прогноза увеличения размеров комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления

Проанализировано 190 лиц, участвующих в исследовании, как уже отмечалось выше, 137 из них имели значение КИМ сонных артерий меньше 0,9 мм (1-я группа), а 53 – имели его значение 0,9 мм и выше (2-я группа). Была поставлена задача: у кого из 137 лиц со значениями КИМ сонных артерий меньше 0,9 мм возможен вероятно его рост до 0,9 мм и выше?

Для решения этой задачи был использован кластерный анализ. Главной особенностью которого является разделение множества исследуемых объектов и признаков на однородные в некотором смысле группы, или кластеры. Основным отличием кластерного анализа от других методов многомерной статистики является отсутствие обучающей выборки (классификация без обучения). Это означает, что в исходных данных, отсутствует группирующая (категориальная) переменная, указывающая на принадлежность объектов (наблюдений) к определенной группе. Задача кластерного анализа заключается в том, чтобы на основании данных, содержащихся в множестве X , разделить множество объектов G на m (m – целое) кластеров $Q_1, Q_2 \dots Q_m$, так чтобы каждый объект G_y принадлежал одному и только одному подмножеству разделения. При этом объекты, принадлежащие одному и тому же кластеру, должны быть схожими (однородными), а объекты, принадлежащие разным кластерам – разнородными [22,90].

Все 137 лиц 1-ой группы были разделены на два кластера: первый кластер содержал 69 человек, второй кластер – 68 лиц. Эти два кластера имели следующие значения КИМ сонных артерий ($p=0,035$): 0,649 мм и 0,682 мм

соответственно, стандартное отклонение: 0,092 и 0,121 соответственно, минимум - 0,5 и 0,5 соответственно, максимум – 0,8 и 0,8 соответственно.

Второй кластер был выбран для лиц с ВНАД, у которых может произойти увеличение КИМ сонных артерий до показателей 0,9 мм и выше. Для построения решающего правила прогнозирования было использовано дискриминантное уравнение содержащие 11 признаков.

Уравнение прогнозирования представляло собой следующее равенство: $G_{(x)} = 0,21 \cdot x_1 + 0,03 \cdot x_2 + 1,1 \cdot x_3 + 3,9 \cdot x_4 - 0,2 \cdot x_5 + 1,24 \cdot x_6 - 0,14 \cdot x_7 + 0,07 \cdot x_8 + 0,05 \cdot x_9 - 0,08 \cdot x_{10} - 0,11 \cdot x_{11}$, где x_1 – гемоглобин; x_2 – тромбоциты; x_3 – микроальбуминурия; x_4 – глюкоза крови; x_5 – общий белок крови; x_6 – триглицериды; x_7 – канальцевая реабсорбция (по результатам пробы Реберга); x_8 – ЧСС максимальная (по данным ХМЭКГ); x_9 – ЧСС минимальное (по данным ХМЭКГ); x_{10} – САД максимальное среднесуточное (по данным СМАД); x_{11} – САД минимальное среднесуточное (по данным СМАД), где X_i – признак, а W_i – вес признака.

Оценка ранга информативности переменных дискриминантного уравнения для прогноза вероятного увеличения размеров КИМ сонных артерий у лиц с нормальным его значением, по мере убывания прогностической значимости признаков выглядит следующим образом: гемоглобин (57,5) > триглицериды (54,8) > САД минимальное среднесуточное (40,9) > ЧСС минимальное (40,5) > глюкоза крови (36,1) > тромбоциты (35,4) > канальцевая реабсорбция (35,0) > общий белок крови (32,2) > ЧСС максимальное (29,4) > микроальбуминурия (27,3) > САД максимальное среднесуточное (26,1) (в скобках указано значение F-критерия Фишера).

Если выполняется условие $G_{(x)} = \sum^{11} X_i \cdot W_i \geq 22,3$, то такому лицу прогнозируется вероятное увеличение КИМ сонных артерий до 0,9 мм и более, а если данное условие не выполняется, т.е. $G_{(x)} < 22,3$, тогда прогнозируется уровень КИМ сонных артерий меньше 0,9 мм.

Из 69 больных первого кластера (1-я группа – КИМ сонных артерий $<0,9$ мм) правильно классифицированы 66 (95,6%), а трое (4,4%) отнесены ко второму кластеру. Во втором кластере все обследованные классифицированы правильно (100%). Суммарная прогностическая корректность классификации составила 92%.

Нами для проверки решающего правила прогнозирования вероятного увеличения КИМ сонных артерий была использована 2-я группа сравнения (в данном случае играющая роль контрольной). Проверка прогноза вероятного увеличения размеров КИМ сонных артерий во 2-й группе лиц с предгипертонией и КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм ($n=53$) дала 100% точность.

5.2. Лечебно-диагностические подходы к профилактике ремоделирования сосудистой стенки у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления

По нашему мнению, абсолютная величина результата дискриминантного уравнения является стратификационным показателем риска (СПР) вероятности дальнейшего ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертонией. Оценка тяжести по разработанной нами методике осуществляется с учетом вероятности как развития, так и не развития дальнейшего ремоделирования сосудистой стенки у лиц с ВНАД.

Анализ переменных, вошедших в дискриминантное уравнение, ранг их информативности (значимости) показал, что большинство из них являются модифицируемыми ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний. Представленное прогностическое уравнение, позволяет математически обосновать комплекс профилактических мероприятий, необходимых для предупреждения вероятного развития ремоделирования сосудистого русла и закрепления повышенного АД у конкретного лица с ВНАД.

Диагностический ряд 1 раз в год	Лечебный ряд
Антропометрия: ИМТ (ОТ/ОБ) Лабораторные методы исследования: гемоглобин, тромбоциты, триглицериды, глюкоза, общий белок крови, МАУ Инструментальные методы исследования ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД	Немедикаментозная терапия: диета, режим питания, физические нагрузки, отказ от вредных привычек

Рис. 2. Лечебно-диагностические подходы при незначительном риске ремоделирования сосудистого русла лиц с предгипертонией

Динамический контроль за лицами с предгипертонией должен предусматривать ежегодное обследование с определением ИМТ и ОТ, уровня глюкозы, показателей липидного обмена, содержания гемоглобина и тромбоцитов, определение МАУ. Инструментальные методы исследования должны включать в себя выполнение ЭКГ, ЭхоКГ (динамика ММЛЖ), СМАД (уровень периферического и центрального АД с оценкой тренда суточной ЧСС).

Профилактические мероприятия должны в полной мере использовать весь арсенал немедикаментозных методов коррекции ФР и уровня АД (рис. 2).

При высоком риске вероятности развития ремоделирования сосудистой стенки или уже при имеющемся утолщении КИМ у лиц с ВНАД инструментальные методы исследования должны включать наряду с вышеуказанными мероприятиями выполнение при наличии НРС суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, а профилактические мероприятия должны быть направлены на изменение образа жизни, борьбу с гиподинамией и вредными привычками, нормализацию массы тела, улучшение реологических свойств крови и липидного профиля, достижение целевых уровней АД.

СП \geq 22,3	
Диагностический ряд 1 раз в год	Лечебный ряд

<ul style="list-style-type: none"> • Антропометрия: ИМТ (ОТ/ОБ) • Лабораторные методы исследования: эритроциты, тромбоциты, триглицериды, МАУ • Инструментальные методы исследования ЭКГ, Эхо-КГ, СМАД, ХМ ЭКГ 	<ul style="list-style-type: none"> • Немедикаментозная терапия: диета, режим питания, физическая нагрузка, отказ от вредных привычек • Медикаментозная терапия: Коррекция АГ (при неэффективности немедикаментозных мероприятий и высоком риске ССО)
--	--

Рис. 3 Лечебно-диагностические подходы при высоком риске ремоделирования сосудистого русла у лиц с предгипертонией

Нормализация показателей АД должна проводиться с помощью немедикаментозных мероприятий и лишь при их неэффективности в течение 3-6 месяцев возможно назначение у лиц с высоким риском развития ССО медикаментозной терапии (предпочтительно монотерапия иАПФ или низкодозовая комбинированная терапия иАПФ с тиазидовым диуретиком и/или дигидропиридиновым антагонистом кальциевых каналов) (рис. 3).

Определенное внимание следует уделять лицам склонным к тахикардии, т.к. увеличение ЧСС, в том числе в покое, показало свое прогностическое значение в плане развития ремоделирования сосудов. У практически здоровых лиц склонность к тахикардии может отражать состояние детренированности и преобладания симпатической иннервации.

Результаты исследования показали, что обработка клинико-инструментальных данных лиц с ВНАД, полученных с помощью доступных в клинической практике методов исследования (общеклинические и биохимические исследования крови, ЭхоКГ, СМАД, УЗДС БЦА), позволяет на основе многомерной статистики математически обосновать ФР вероятностного перехода функциональных изменений сосудистого русла в органические.

Предикторами ремоделирования сосудистого русла у лиц с ВНАД служат несоблюдение мероприятий по профилактике гиподинамии, развития

доклинических изменений углеводного и липидного обменов, отказ от контроля АД.

Лица с ВНАД представляются нам неоднородной группой. Применение прогностической формулы, включающей вышеназванные признаки, позволяет выделить среди них тех, у кого вероятность дальнейшего ремоделирования сосудистого русла достигает 92 %. Это позволит реклассифицировать в ряде случаев риск ССО на более высокий, что даст возможность обосновано рекомендовать назначение им медикаментозной терапии.

Лечебно-диагностические алгоритмы, разработанные на основании СПР, позволяют дать обоснованные рекомендации по целенаправленной профилактике ремоделирования сосудистого русла.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ВНАД представляют собой особую группу лиц, которые уже «ушли» от оптимальных, для данного возраста, показателей АД, но еще «не пришли» к артериальной гипертензии, как самостоятельной нозологической

форме. Естественно, с позиций профилактики ГБ и, связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений, важным представляется возможность выделения среди лиц с ВНАД тех, кто потенциально угрожаем по ее развитию.

За последние годы накоплены данные, свидетельствующие в пользу высокой прогностической значимости величины КИМ сонных артерий и выраженности ригидности артериальной стенки, оцениваемой по скорости распространения пульсовой волны, в качестве предиктора доклинического поражения органов-мишеней [44,48,81,111,127,162,181]. При этом, повышенное АД рассматривается либо в качестве инициального фактора ремоделирования сосудов, либо, как следствие процессов, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией и изменением эластических свойств сосудов, что влечет за собой повышение АД и фиксацию АГ. Как бы там ни было, оба эти состояния рано или поздно начинают действовать сопряженно, усугубляя друг друга.

Проведенное нами исследование имело целью уточнить клиническое значение величины КИМ сонных артерий и сочетанных с ней факторов с позиций вероятностного прогноза дальнейшего прогрессирования ремоделирования сосудов и формирования в последующем ГБ, как нозологической формы. Выделение признаков (предикторов), влияющих на прогноз и ранжирование их по степени значимости, явилось для нас основанием выработки предложений по составлению индивидуальных профилактических программ, направленных если не на предупреждение перехода ВНАД в ГБ, то хотя бы на замедление этого процесса, что, в конечном итоге, призвано уменьшить частоту ССО.

Все 190 лиц, включенные в исследование, имели уровень высокого нормального АД, согласно критериям ДАГ 4 (ВНОК 2010 г.) и были разделены на две группы сравнения по признаку «размер КИМ» сонных

артерий. Первую группу (n=137) составили лица с величиной КИМ сонных артерий $<0,9$ мм, вторую (n=53) – $\geq 0,9$ мм.

Уже на этапе простого сравнения средних величин признаков, вошедших в формализованную историю болезни, в анализируемых группах удалось выявить ряд статистически значимых различий. С одной стороны группы были сопоставимы по возрасту, между ними не прослеживалось различий в наследственности по АГ. Вместе с тем, даже в рамках ВНАД средние величины как систолического, так и диастолического АД оказались выше в группе лиц, у которых размеры КИМ сонных артерий были равны или более 0,9 мм (2-я группа сравнения). У них же на момент начала исследования длительность регистрации ВНАД была значимо большей. Эти сопоставления свидетельствуют в пользу того, что избыточное давление крови на сосудистую стенку способствует ее структурным изменениям.

Выявленные групповые различия в уровнях САД и ДАД подтверждают результаты суточного мониторирования АД. Так, анализ типов ночного снижения АД показал следующее. Физиологическое снижение АД в ночные часы чаще регистрируется у лиц с нормальной величиной КИМ сонных артерий (43% против 30% в группе лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм). В тоже время, обращает на себя внимание тот факт, что более половины обследованных обеих групп даже при наличии нормального, но «высокого» АД уже имеют неблагоприятные типы снижения ночного АД, такие как «non-dipper», «nightpeaker», «overdipper». Соответственно, неблагоприятные типы ночного снижения АД в большей степени были характерны для пациентов 2-й группы.

У пациентов с увеличенным КИМ сонных артерий более высокие уровни САД и ДАД даже в границах ВНАД субъективно проявлялись жалобами на головные боли, головокружение. У них же при офтальмоскопии регистрировались изменения со стороны сосудов глазного дна в виде Salus1, что предполагает связь имеющихся жалоб с церебральным ангиоспазмом.

Таким образом, по крайней мере у лиц с увеличенным КИМ сонных артерий высокое нормальное АД может рассматриваться как фактор риска ССО.

В этой связи мы сравнили наличие ряда других ФР в анализируемых группах. Оказалось, что пациенты 2-й группы характеризовались достоверно более высоким ИМТ. У них же выявлялись и признаки абдоминального ожирения в виде увеличенного, по сравнению с 1-й группой, объема талии. Все это свидетельствует о склонности лиц с увеличенным КИМ сонных артерий (2-я группа) к метаболическим нарушениям. Что касается образа жизни, то хоть и недостоверно, но чаще среди лиц 2-й группы регистрировались курящие и употребляющие алкоголь в дозе более 30 г/сутки. Из сказанного можно сделать вывод о том, что сочетание ВНАД с такими модифицируемыми ФР как повышенный ИМТ, табакокурение и злоупотребление алкоголем может рассматриваться как неблагоприятное в отношении ремоделирования сосудов и требует проведения определенных профилактических мероприятий.

Учитывая описанные выше различия в наличии факторов риска ССЗ у представителей анализируемых групп логично было бы ожидать у них же и наличие особенностей в лабораторных, прежде всего биохимических показателях, характеризующих состояние отдельных звеньев метаболизма. Вместе с тем, средние показатели глюкозы крови и мочевой кислоты в группах сравнения оставались в пределах нормальных величин, будучи значимо выше во 2-й группе. Средние показатели, характеризующие липидный профиль, также в обеих группах оставались в пределах нормы, однако содержание общего холестерина сыворотки крови, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП в 1-й группе были выше, чем во 2-й, в тоже время как ТГ, наоборот, показали достоверно большие значения во 2-й группе. Приведенные данные не позволяют с уверенностью говорить о значении изменений липидного обмена в ремоделировании сосудов на этапе предгипертонии у лиц молодого

возраста. Скорее они подчеркивают самостоятельно значение хоть и не выходящего за рамки нормы, но повышенного АД.

Среди проанализированных лабораторных показателей определенный интерес, на наш взгляд, представляет оценка уровня МАУ в группах сравнения. Известно, что альбуминурия/протеинурия отражает ряд патофизиологических сдвигов, таких как повышение проницаемости клеточных мембран; изменение транспортных процессов в проксимальных канальцах; повышение гемодинамической нагрузки на клубочки; наличие системной и ренальной эндотелиальной дисфункции и др.[56]. Учитывая это, мы сделали предположение о том, что наличие МАУ должно отражать не только ранние изменения почечных функций, но и протекать параллельно с изменениями в сосудистой стенке. В определенной мере данное предположение подтвердилось результатами нашего исследования – у лиц 2-ой группы сравнения, то есть у тех, у кого КИМ сонных артерий был $\geq 0,9$ мм, выраженность МАУ оказалась достоверно выше, чем в 1-й группе.

Как было сказано выше, альбуминурия/протеинурия отражает, кроме всего прочего, повышение гемодинамической нагрузки на почки. В нашем исследовании это положение нашло отражение при сравнительной оценке СКФ в анализируемых группах. Так, во 2-й группе СКФ оказалась достоверно выше, чем в 1-й, равной $120,8 \pm 36,5$ мл/мин против $114,7 \pm 18,4$ мл/мин в 1-й группе ($p < 0,05$), что свидетельствует о начальных проявлениях клубочковой гиперфльтрации в группе лиц с увеличенным КИМ сонных артерий и ВНАД.

Результаты проведенного нами исследования позволяют предполагать, что увеличение КИМ сонных артерий у лиц с ВНАД протекает не изолированно, а одновременно со структурно-функциональными изменениями миокарда ЛЖ. В пользу этого говорит наличие у них достоверно значимого увеличения, по сравнению с группой лиц с нормальной КИМ сонных артерий, индекса ММЛЖ и ОТС, а также размеров ЛП и показателя Е/А, и,

хотя эти показатели не выходили за рамки нормальных величин в обеих группах, однако выявленные различия позволяют говорить о существующих тенденциях.

Анализ электрокардиографических данных не выявил каких бы то ни было отклонений от нормы. Групповые различия касались только средних величин комплекса QRS и интервала Q-T. Оба этих показателя оказались достоверно большими во 2-й группе по сравнению с 1-й. Однако клинической интерпретации это не имеет, как, впрочем, и выявленная при ХМЭКГ несколько большая эктопическая активность за счет предсердной и желудочковой экстрасистолии, отмеченная в группе лиц с нормальной КИМ сонных артерий – среднее суточное количество суправентрикулярных экстрасистол в этой группе составило $116,2 \pm 18,2$, желудочковых – $19,6 \pm 4,5$. В группе лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм количество экстрасистол было и того меньше, хотя у 6 пациентов (11,3%) при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру были зарегистрированы короткие пароксизмы фибрилляции предсердий.

Особенностью нагрузочных проб (ВЭМ) в группах сравнения явилось то, что если основанием для прекращения пробы у лиц с нормальной КИМ сонных артерий явилось достижение субмаксимальной ЧСС, то для тех, у кого КИМ сонных артерий был $\geq 0,9$ мм – гипертензивные реакции. При этом последняя степень нагрузки во 2-й группе была достоверно выше, чем в 1-й.

Данные, полученные на основе простых методов сравнительной статистики, уже позволяют выделить определенные различия в группах лиц с нормальным или увеличенным КИМ сонных артерий. Однако, приведенные сведения не позволяют выделить наиболее устойчивые внутренние связи отдельных признаков с объединением их в симптомокомплексы (факторы), позволяющие наиболее полно охарактеризовать изучаемое явление, в частности, клинические характеристики лиц с ВНАД в зависимости от величины КИМ сонных артерий.

Для ответа на этот вопрос нами был выполнен факторный анализ всего комплекса признаков, включенных в формализованную историю болезни, с последующим сопоставлением результатов его по группам сравнения. Статистическая обработка исходного материала позволила выделить в каждой группе сравнения по 5 симптомокомплексов (факторов), описывающих соответственно 51,6% и 74,6% общей дисперсии математической модели больного с предгипертонией.

Факторный анализ, выполненный для каждой из групп сравнения, позволил выявить различия среди их ведущих симптомокомплексов как по факторной нагрузке, так и по составу корреляционных связей признаков, вошедших в каждый симптомокомплекс. Это позволило обосновать сделанное нами предположение о том, что появлением у лиц с ВНАД увеличенного КИМ сонных артерий знаменует качественно новое состояние, рассматриваемое как предстадия АГ или переход функциональных изменений в органические.

Так, если в первом факторе группы лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм (2-я группа) основную факторную нагрузку несли признаки, характеризующие связи между различными показателями АД, полученными при СМАД («фактор артериальной гипертензии»), то в первом факторе группы лиц с КИМ сонных артерий $< 0,9$ мм (1-я группа) основная факторная нагрузка пришлась на признаки, отражающие состояние эластичности сосудистой стенки («фактор эластичности сосудов»). При этом, если во второй группе фактор описывал 23,2% дисперсии системы, то в первой существенно меньше – 14,6%.

Различия второго фактора в группах сравнения в большей мере касались количества признаков, вошедших в состав его, чем сути описываемого фактором явления. Именно это позволило нам обозначить второй фактор обеих групп как «фактор сердечно-сосудистых рисков». Как в 1-й, так и во 2-й группах наибольшая факторная нагрузка пришлась на признак «ИМТ»

(соответственно + 0,898 и + 0,885). Причем, если в группе лиц сКИМ сонных артерий < 0,9 мм «ИМТ» показал положительную корреляцию с признаками, характеризующими состояние липидного обмена, структуру ЛЖ («ИММЛЖ», «ДТ МЖП», «ЗСЛЖ»), то у лиц сКИМ сонных артерий $\geq 0,9$ еще и с такими признаками, как «гиподинамия», «курение», показатели АД, полученные при СМАД.

Таким образом, второй фактор в обеих группах сравнения подчеркивает связь общепризнанных факторов риска ССЗ с некоторыми структурными изменениями сердца и показателями АД у лиц с ВНАД, причем эти связи более выражены и разнообразны при КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм.

Если третий фактор у лиц 1-й группы сравнения в подавляющем большинстве объединил признаки, характеризующие особенности суточных ритмом АД («фактор артериального давления»), то у лиц 2-й группы в фактор вошли признаки, по которым оценивается ремоделирование левого желудочка сердца и состояние эластичности сосудистой стенки. Это дало нам основание обозначить его как «фактор ремоделирования ЛЖ». На наш взгляд, такое сочетание взаимосвязанных признаков подчеркивает параллелизм изменений сосудистой стенки и миокарда ЛЖ уже на стадии предгипертонии. Следует отметить, что в состав фактора ремоделирования ЛЖ вошли и признаки, косвенно характеризующие почечные функции, причем положительно коррелирующие с выше названными.

Четвертый фактор продемонстрировал еще ряд различий в математической модели лиц с ВНАД и нормальным или увеличенным КИМ сонных артерий. В определенной мере, четвертый фактор 1-й группы сравнения дублирует третий фактор 2-й группы, но с гораздо меньшим процентом дисперсии факторной модели (соответственно 7,7% и 13,8%). В группе лиц сКИМ сонных артерий < 0,9 мм фактор демонстрирует сочетание таких признаков как «микроальбуминурия», «креатинин крови», «дневной диурез», «относительная плотность мочи» с признаками, отражающими состояние ЛЖ

сердца и суточный профиль АД («фактор кардио-ренальных взаимосвязей»). Напротив, четвертый фактор в группе лиц сКИМ сонных артерий $\geq 0,09$ мм в большей мере отражает гормонально-метаболические взаимосвязи («фактор гормонально-метаболических взаимосвязей»), такие как «общий холестерин», «триглицериды», «липопротеиды очень низкой плотности», «альдостерон», «кортизол», «трийодтиронин». Эти признаки напрямую коррелируют с длительностью существования ВНАД и гиподинамией, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Наконец, пятый фактор факторной модели сравниваемых групп дополняет их характеристики. Для 1-й группы мы обозначили его как «фактор снижения переносимости физических нагрузок», так как наибольшую факторную нагрузку в составе его несет признак «одышка при физических нагрузках». Причем этот признак показал прямую корреляционную связь с признаком «гиподинамия», показателями АД при СМАД. Отсутствие органических и клинически значимых функциональных изменений со стороны ССС у лиц, включенных в исследование, позволяет расценивать «одышку» у данной группы, как признак детренированности. Пятый фактор 2-й группы сравнения характеризовался тем, что наибольшая факторная нагрузка в нем пришлась на признаки, характеризующие состояние сосудистой стенки – «индекс аугментации» и «время отраженной волны». Эти признаки имели прямую корреляционную связь с признаками «возраст обследованных», наличие изменений на глазном дне (в наших наблюдениях *salus 1* выявлялся даже у лиц с ВНАД), показателями АД при СМАД.

Факторный анализ позволил выявить целый ряд существенных различий в характеристике лиц с ВНАД в зависимости от величины КИМ сонных артерий. Так, из пяти факторов 2-й группы в трех достаточно высокую факторную нагрузку показал признак «длительность ВНАД». Временной признак не «сыграл» ни в одном факторе 1-й группы. Таким образом, можно

с уверенностью констатировать, что длительность существования ВНАД способствует изменению величины КИМ сонных артерий.

Кроме длительности существования ВНАД, именуемой в группе лиц с утолщенным КИМ сонных артерий, фактор «артериального давления» по своему значению занимает ведущее положение, описывая большую часть (почти четверть) всей дисперсии факторной модели пациента с ВНАД.

Для характеристики обеих групп сравнения практически одинаковое значение имеет фактор «сердечно-сосудистых рисков», что свидетельствует об их клиническом и прогностическом значении уже на стадии ВНАД. У лиц с утолщенным КИМ сонных артерий количество факторов риска ССЗ более разнообразно и их факторная нагрузка более выражена, чем у лиц с нормальным показателем КИМ сонных артерий.

Факторный анализ показал, что кардио-ренальные взаимосвязи начинают проявляться еще тогда, когда КИМ сонных артерий остается в пределах нормальных величин, хотя процент дисперсии факторов, включающих признаки заинтересованности почек у лиц с ВНАД и КИМ сонных артерий $< 0,9$ мм не велик. В то же время, в группе лиц с утолщенным КИМ сонных артерий признаки, отражающие почечные функции, вошли практически во все симптомокомплексы.

Для группы лиц с увеличенным КИМ сонных артерий свойственны не только признаки ремоделирования сосудов, но и сопряженные с ними и уровнем АД признаки ремоделирования миокарда ЛЖ. При этом изменения структурно-функциональных показателей сосудистой стенки не показали связи с липидами сыворотки крови, обосновывая тем самым их неатерогенный характер в анализируемой возрастной группе лиц с ВНАД.

Результаты факторного анализа позволяют предположить, что на величину КИМ сонных артерий и ригидность сосудов влияет тип суточных ритмов АД, особенно проявляющий себя в группе лиц с утолщенным КИМ сонных артерий, которым свойственен тип «non-dipper».

Таким образом, увеличение размеров КИМ сонных артерий у лиц с предгипертонией может свидетельствовать в пользу перехода ВНАД в качественно новое состояние с позиций формирования артериальной гипертензии как нозологической формы.

Дальнейший анализ вышеуказанных особенностей ВНАД в группах сравнения на основе кластерного и дискриминантного анализов позволил создать математическую модель прогноза дальнейшего увеличения размера КИМ сонных артерий у лиц с предгипертонией и разработать на основе полученных данных обоснованные профилактические мероприятия по предупреждению или замедлению увеличения КИМ сонных артерий у конкретного пациента с предгипертонией.

Факторный анализ позволил выявить существенные различия клинических проявлений ВНАД у лиц с нормальным и увеличенным комплексом «интима-медиа» сонных артерий. Изменения морфологии сосудов и сопряженные с этим качественные характеристики с практической точки зрения диктуют необходимость прогнозировать вероятность формирования увеличенного КИМ сонных артерий. Выявив наиболее значимое сочетание прогностических признаков, мы получаем возможность обосновать профилактику ремоделирования сосудистого русла, а в конечном итоге и формирование артериальной гипертензии, как нозологической формы, причем эта профилактика будет учитывать индивидуальные особенности пациента. Решить данную задачу нам помогло применение кластерного и дискриминантного анализа.

После обработки исходных признаков лиц 1-й группы сравнения в целях выявления тех, у кого существует вероятность увеличения КИМ сонных артерий до 0,9 мм и выше, было выявлено 2 кластера: первый с КИМ сонных артерий $0,649 \pm 0,092$ мм, второй с КИМ сонных артерий $0,682 \pm 0,121$ мм ($p \leq 0,05$). Второй кластер рассматривался нами как потенциально вероятный к увеличению КИМ сонных артерий в перспективе. Дискриминантный анализ

позволил построить решающее правило прогноза увеличения КИМ сонных артерий, которое включило 11 признаков $G_{(x)} = 0,21 \cdot x_1 + 0,03 \cdot x_2 + 1,1 \cdot x_3 + 3,9 \cdot x_4 - 0,2 \cdot x_5 + 1,24 \cdot x_6 - 0,14 \cdot x_7 + 0,07 \cdot x_8 + 0,05 \cdot x_9 - 0,08 \cdot x_{10} - 0,11 \cdot x_{11}$, где $G_{(x)}$ вероятность принадлежности объекта к группе; X - признак (его величина). Если величина $G_{(x)} > 22,3$, то данному лицу прогнозируется КИМ сонных артерий 0,9 мм и более, если $G_{(x)} < 22,3$, то прогноз увеличения КИМ отрицательный. Значение признаков по их вкладу в прогноз увеличения КИМ сонных артерий до 0,9 мм и выше по мере убывания было стратифицировано следующим образом: гемоглобин (x_1); триглицериды (x_6); САД минимальное среднесуточное по результатам СМАД (x_{10}); ЧСС минимальное по результатам ХМЭКГ (x_9); глюкоза крови (x_4); тромбоциты (x_2); канальцевая реабсорбция (x_7); общий белок крови (x_5); ЧСС максимальное по результатам ХМКГ (x_8); микроальбуминурия (x_3); САД максимальное среднесуточное по результатам СМАД (x_{11}).

Как видно, большинство признаков, вошедших в прогностическое уравнение, являются модифицируемыми, то есть величину их можно корректировать с помощью не медикаментозных и медикаментозных методов, и, следовательно, влиять на прогноз формирования ремоделирования сосудистой стенки. Расчеты показали, что применение выше приведенного решающего правила позволяет правильно классифицировать 95,6% лиц, принадлежащих к первому кластеру, то есть тех, у кого в перспективе не прогнозируется увеличение КИМ сонных артерий до 0,9 мм и выше, и 100% лиц второго кластера, потенциально имеющих риск прогрессирования ремоделирования сосудов и, следовательно, закрепления артериальной гипертензии. Суммарная прогностическая корректность классификации оказалась достаточно высокой, составив 92%, решающее правило было проведено нами на 2-й группе сравнения, то есть на тех, у кого уже имелось увеличение КИМ сонных артерий до 0,9 мм и более. Результаты показали

100% совпадение. Таким образом, мы считаем, что прогностическое значение предлагаемой нами методики можно считать доказанным.

Абсолютная величина результата дискриминантного уравнения является стратификационным показателем риска ремоделирования сосудистой стенки уже на стадии ВНАД, а учет его компонентов (признаков) позволяет создать индивидуализированные научно-обоснованные профилактические программы. Динамический контроль за лицами с предгипертонией должен предусматривать ежегодное обследование с определением ИМТ и ОТ, уровня глюкозы крови, показателей липидного обмена, содержания гемоглобина и тромбоцитов, определение выраженности МАУ. Инструментальные методы исследования должны включить в себя кроме выполнения ЭКГ, ЭхоКГ (динамика ММЛЖ), еще и УЗДГ сосудов с определением КИМ сонных артерий, СМАД и ХМЭКГ. Целесообразно, на основе выше приведенного прогностического уравнения с использованием компьютерных программ расчета вероятности прогрессирования ремоделирования сосудов, выделять группы повышенного риска формирования АГ. Профилактические мероприятия должны в полной мере использовать весь арсенал не медикаментозных методов коррекции ФР и уровня АД.

При высоком риске развития ремоделирования сосудистой стенки или уже при имеющемся утолщении КИМ сонных артерий у лиц ВНАД профилактические мероприятия должны быть направлены на коррекцию модифицируемых ФР (изменения образа жизни, борьбу с вредными привычками и гиподинамией, поддержание оптимальной массы тела), доклинических изменений углеводного и липидного обменов, а также на улучшение реологических свойств крови, достижение целевых уровней АД. Коррекция показателей АД должна проводиться с помощью не медикаментозных мероприятий и лишь при их неэффективности в течение 3-6 месяцев возможно назначение у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений медикаментозной терапии. Определенного

внимания следует уделять лицам склонным к тахикардии, т.к. ЧСС, в том числе в покое, показало свое прогностическое значение в плане ремоделирования сосудов. У практически здоровых лиц склонность к тахикардии может отражать состояние детренированности и преобладание симпатической иннервации.

Таким образом, результаты приведенного обследования дают возможность обосновать на наш взгляд теоретические выводы и конкретные практические рекомендации.

ВЫВОДЫ:

1. У лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в 27,8% случаев выявляется утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, превышающее возрастную норму. В отличие от лиц с нормальными размерами комплекса интима-медиа сонных артерий у них достоверно чаще выявляются приверженность к табакокурению, гиподинамия, повышение индекса массы тела; констатируется большая длительность предгипертонии, более высокие уровни систолического, диастолического, пульсового артериального давления и показателей скорости пульсовой волны в аорте, отмечается недостаточное снижение артериального давления в ночные часы, микроальбуминурия.
2. Для лиц с нормальной величиной комплекса интима-медиа сонных артерий наибольшую факторную нагрузку несут симптомокомплексы, отражающие эластичность сосудистой стенки (14,6% дисперсии системы), сердечно-сосудистые риски (11,2% дисперсии системы), артериальное давление (10,4% дисперсии системы), кардио-ренальные взаимосвязи (7,7% дисперсии системы), снижение переносимости физических нагрузок (7,5% дисперсии системы).
3. Для лиц с величиной комплекса интима-медиа сонных артерий более 0,9мм на первый план выходят факторы артериального давления (23,2% дисперсии системы), сердечно-сосудистых рисков (15,9% дисперсии системы), ремоделирования миокарда (13,8% дисперсии системы), гормонально-метаболических взаимосвязей (12,1% дисперсии системы), сосудистой ригидности (9,9% дисперсии системы).
4. Существующая зависимость между клиническими характеристиками лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления и величиной комплекса интима-медиа сонных артерий, позволяет на основании дискриминантного анализа предложить прогностическое уравнение

дальнейшего его увеличения, включающее такие признаки, как «гемоглобин», «среднесуточное минимальное и максимальное систолическое артериальное давление», «минимальная и максимальная частота сердечных сокращений», «глюкоза крови», «тромбоциты», «общий белок», «величина канальцевой реабсорбции». Суммарная точность прогноза составляет 92%.

5. Комплекс профилактических мероприятий, разработанных на основе прогноза увеличения размеров комплекса интима-медиа-сосудных артерий, позволяет индивидуализировать подходы по предупреждению или замедлению ремоделирования сосудистого русла у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среди лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления и нормальным показателем комплекса интима-медиа сонных артерий для выявления группы лиц с дальнейшим его увеличением целесообразно использовать предлагаемую прогностическую формулу:

$$G_{(x)} = 0,21 \cdot x_1 + 0,03 \cdot x_2 + 1,1 \cdot x_3 + 3,9 \cdot x_4 - 0,2 \cdot x_5 + 1,24 \cdot x_6 - 0,14 \cdot x_7 + 0,07 \cdot x_8 + 0,05 \cdot x_9 - 0,08 \cdot x_{10} - 0,11 \cdot x_{11}$$
 где x_1 – гемоглобин; x_2 – тромбоциты; x_3 – микроальбуминурия; x_4 – глюкоза крови; x_5 – общий белок крови; x_6 – триглицериды; x_7 – канальцевая реабсорбция (по результатам пробы Реберга); x_8 – ЧСС максимальная (по данным ХМЭКГ); x_9 – ЧСС минимальное (по данным ХМЭКГ); x_{10} – САД максимальное среднесуточное (по данным СМАД); x_{11} – САД минимальное среднесуточное (по данным СМАД), где X_i – признак, а W_i – вес признака.
2. При разработке индивидуальных профилактических программ по предупреждению или замедлению развития ремоделирования сосудистого русла у лиц с предгипертонией следует учитывать значения стратификационного показателя риска, величина которого 22,3 и более предполагает трансформацию функциональных изменений сосудистого русла в органические.
3. Для предупреждения или замедления развития ремоделирования сосудистого русла у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления профилактические мероприятия должны быть направлены на изменение образа жизни, борьбу с гиподинамией и вредными привычками, нормализацию массы тела и доклинических изменений углеводного и липидного обменов, достижение целевых уровней АД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.А., Бажева З.И., Староверов О.В. Классификация многомерных наблюдений. М.: Наука, 1974. – 416с.
2. Аксельрод А.С., Чомахидзе П.Ш., Сыркин А.Л. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки. 2-е изд., испр. и доп, М.: МИА, 2010. – 192 с.
3. Алексеева Т.С., Огарков М.Ю., Скрипченко А.Е., Янкин М.Ю. Факторы, влияющие на приверженность к модификации образа жизни в организованной популяции // Системные гипертензии. - 2013. - №10(2). - С.19-22
4. Ключев В.М., Ардашев В.Н., Мамчич Н.Г., Барсов М.И. Применение методов математического моделирования в клинической практике // ВМЖ. - 1997. - №5. - С. 41-45.
5. Атрощенко Е. С., Атрощенко И. Е. Сердечно-сосудистый континуум: от артериальной гипертензии до хронической сердечной недостаточности // Медицинская панорама. -2009. -№ 2. С. - 5-13
6. Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. / Под ред. О.Ю. Атькова. М.: Эксмо, 2009. – 400с.
7. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Клинические и методические аспекты мониторирования артериального давления // ВМЖ. - 2001. - №6. - С.36-38.
8. Банникова С.Д. ЭКГ-мониторирование свободно двигающегося человека // Информ. бюлл. ЦВМУ МО; ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. - 1988. - № 3. – 25с.
9. Бастриков О.Ю., Григоричева Е.А., Белов В.В. Ассоциация показателей артериальной жесткости с ремоделированием сердечно-сосудистой системы

у лиц с разным уровнем артериального давления // Артериальная гипертензия. - 2014.- №20 (3). - С. 166-171.

10. Бауэр А., Эйхгорн В., Кребер Г. Философия и прогностика: перевод с немецкого. - М.: Прогресс, 1971. - 425 с.

11. Белоцерковский О.М. Компьютер и мозг. Новые технологии. - М.: Наука, 2005. - 322 с.

12. Бестужев-Лада И.В. Нормативное социальное прогнозирование: возможные пути реализации целей общества. - М.: Наука, 1987. - С. 214 с.

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

14. Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране // Терапевтический архив. - 2012.- № 9.- С.4-10.

15. Бойцов С.А., Поздняков Ю.М., Кузнецов Р.Л., Уринский А.М. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах // Кардиология. - 2009. - № 4. - С.19-24.

16. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л. и др. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах // Кардиология. - 2009.- № 4. - С. 18-23.

17. Борисенко В.В., Никитин Ю.Б. Транскраниальная доплерография. Методика исследования и диагностические возможности // Медицинский реферативный журнал. - 1988. - №10. – С.3-9.

18. Брояка Н.А., Сенчихин В.Н., Дямина С.В. Артериальная ригидность - надежный маркер эндотелиальной дисфункции на начальных этапах развития артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2008. - №4. - С. 336-340.

19. Василенко В.Х. Врачебный прогноз. – Душанбе. Дониш, 1982. – 108 с.
20. Ваховская Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертонией // Системные гипертензии. - 2014. - №11(4). - С. 49-51.
21. Волынский Ю.Д., Курочкина А.И. О месте многомерной статистики в клинико-физиологических исследованиях // Кардиология. - 1980. - №5. - С.88-91.
22. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. - М.: Форум, 2008. - 464 с.
23. Гайсёнок О.В., Медведев П.А., Трифонова С.С., Шаталова И.В., Сидоренко Б.А. Применение индекса САVI в клинической практике: расчетный сосудистый возраст как инструмент для принятия решения о дополнительном обследовании пациентов с сердечно - сосудистыми заболеваниями // Кардиология. -2015. - № 7. – С. 51-56.
24. Гельфанд И.М. Обзор некоторых задач медицинской диагностики и прогнозирования. в кн. «Вопросы кибернетики» – 1983. – вып.85. – С. 111-113.
25. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997. – 400с.
26. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. Диагностика и лечение в свете новаций фундаментальных представлений о патогенезе и гемодинамике. Монография / Под ред. члена-корр. РАМН, проф. В.Б. Симоненко – М.: «Эко-Пресс». - 2010. – 117с.
27. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь – основная причина, определяющая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в стране // Терапевтический архив. – 2003. - №9. – С.31-36.

28. Гришкин Ю.Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. - №11(2). С. 76–84.
29. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. - 2010. - № 3.-С.5-26.
30. Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно - сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. - 2014. - № 20(4). - С. 224-231.
31. Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость // Системные гипертензии. - 2013.- №10 (2).- С. 46-52.
32. Евсевьева М.Е., Мищенко Е.А., Ростовцева М.В., Галькова И.Ю., Чудновский Е.В., Русиди А.В., Смирнова Т.А., Иванова Л.В. Суточный профиль артериального давления с лиц молодого возраста с признаками предгипертензии // Артериальная гипертензия. - 2013.- №19 (3). - С. 263-269.
33. Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Добросельский В.Н., Еремин М.В., Ростовцева М.В., Галькова И.Ю., Смирнова Т.А., Литвинова М.В. Особенности центрального аортального давления и индекса аугментации у лиц молодого возраста с учетом факторов сердечно-сосудистого риска // Артериальная гипертензия. -2015. - № 21(1). – С. 59-68.
34. Заирова А.Р., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Дисфункция эндотелия у молодых мужчин с артериальной гипертензией 1-ой степени // Кардиология - 2013. - № 7. - С. 24-30.
35. Зволинская Е.Ю., Александров А.А., Деев А.Д., Баланова Ю. А., Капустина А.В., Константинов В.В. Эпидемиологическая ситуация по основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской

Федерации среди лиц молодого возраста // Кардиология. - 2015.- №12. - С. 63-69.

36. Зволинская Е.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Шугаева Е.Н., Аваков М.С. Связь толщины интимы-медии сонных артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин // Кардиология. - 2012. - № 8. - С. 54-60.

37. Каплан Л. Артериальная гипертензия // Кардиология в таблицах и схемах. / Под ред. М.Фрида и С. Грайнс. Пер. с англ. – М.: Практика, 1996. – С.17-48.

38. Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Прогнозирование субклинического атеросклероза сонных артерий на основании параметров отрицательного в отношении ишемии нагрузочного теста // Кардиология. - 2015.- №2. - С. 42-48.

39. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Скорость пульсовой волны и пульсовое давление у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиология. - 2014. - № 5. - С. 34-38.

40. Кисляк О. А., Стародубова А. В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно - сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией // ConsiliumMedicum. -2009. - №11 (10). – С. 42-47.

41. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. / Под ред. В.С. Моисеева. М., 1999. - 234 с.

42. Конради А.О. Новое в немедикаментозном и медикаментозном лечении артериальной гипертензии в 2013 году (Обзор рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013) // Артериальная гипертензия. -2014. - №20(1). - С. 34-37.

43. Костюшина И.С., Комарова О.В., Мазо А.М. и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима–медиа и

- эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией // Педиатрическая фармакология. - 2013. - №10 (3). - С. 32–37.
44. Котовская Ю.В., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Преждевременное старение сосудистого русла: роль артериальной ригидности и возможности медикаментозной терапии с использованием периндоприла // Consilium Medicum. - 2013. - № 15 (10). - С. 101-107.
45. Левандовский Н.Г. О скорректированном применении факторного анализа и критериях факторизации // Вопр. психол. - 1980. - № 5. - С.138-142.
46. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармако-эпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР) // Кардиология. - 2003. - №11. - С.61-64.
47. Математическо-статистические методы в клинической практике / Под ред. В.И. Кувакина. – СПб., ВмедА, 1993. – 200с.
48. Маянская С.Д., Гребенкина И.А. Структурно-функциональное ремоделирование стенки сосудов у лиц с анамнезом, отягощенным по артериальной гипертензии // Кардиология. -2015. - №2. - С. 27-31.
49. Маймулов В.Г., Луцкевич В.С., Румянцев А.П., Семенова В.В. Основы научно – литературной работы в медицине. СПб.: Специальная литература. – 1996. – 128с.
50. Медик В.А., Фишман Б.Б., Токмачев М.С. Руководство по статистике в медицине и биологии. В 2-х томах/Под ред. Ю.М.Комарова. - Т.2. Прикладная статистика здоровья /Медик В.А., Фишман Б.Б., Токмачев М.С. - М.: Медицина, 2001 – 352с
51. Милягина И.В., Милягин В.А., Грекова М.В., Коптева В.В. Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертензии у молодых // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - № 4. - С. 14-21.
52. Милягин В.А., Комиссаров В.Б.
Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. – 2010. - №16(2). – С. 134-143.

53. Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. – Смоленск, 2012. – 224 с.
54. Митина О.В. Факторный анализ для психологов. - М.:«УМК», 2001. - 169 с.
55. Моисеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором VPLab // Артериальная гипертензия. - 2007. - №1 (13). С.1-5.
56. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург: «Левша», 2013. – 19 с.
57. Недогода С.В., Ледяева А.А., Цома В.В. и др. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии // Фарматека. - 2011.- № 20.- С. 30-37.
58. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - №1. - С. 8-12.
59. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011.- №10(1). - С. 9–13.
60. Оганов Р.Г., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum. – 2009. - № 1. - С.105-110.
61. Орлов А.И. Прикладная статистика XXI в. // Экономика XXI века, 2000. - №9, - С.3-27.
62. Орлова Я. А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. - 2006. - № 5(2).- С. 65-69.

63. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю. Новые тенденции в лечении артериальной гипертензии 2013 года: ренессанс пульсового АД // Системные гипертензии. - 2014 - №11(1). - С. 52-56.
64. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ - возможности фиксированной комбинации Логимакс // Российский медицинский журнал. - 2009. - № 8. - С. 548-562.
65. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. - 2015. - №12(2). - С. 43-48.
66. Петров И.Б., Полежаев А.А., Шестаков А.С. Численное моделирование волновых процессов в нелинейных активных средах // Математическое моделирование. - 2000. - Т. 12, 1. - С. 38-44.
67. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 144 с.
68. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Стратегия использования индапамидаретард в профилактике синдрома раннего старения сосудов // Кардиология. - 2015. - №11. - С. 106-112.
69. Полупанов А.Г., Мамасайдов Ж.А., Гелесханова Ю.Н. Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией // Артериальная гипертензия. - 2015.- №21(6). - С. 577-586.
70. Плеханова О.С., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения // Кардиология. - 2015. - №7. - С. 63-77.
71. Прокофьева Е.Б., Глезер М.Г. Жесткость артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии // Кардиология. - 2015. - №4. - С. 19-24.

72. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород, 2005. - 64 с.
73. Рогоза А.Н., Кавешников В.С., Трубачева И.А. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования. ЭССЕ-РФ // Системные гипертензии. - 2014. - №11(4). - С. 42-48.
74. Ройтберг Г.Е, Струтынский А.В. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика М.:МЕДпресс-информ, 2011. - 816 с.
75. Ротарь О.П., Бояринова М.А., Могучая Е.В. и др. Субклиническое поражение органов-мишеней у работников умственного труда: что важнее - метаболический синдром как кластер или его отдельные компоненты? // Артериальная гипертензия. - 2015. - №21 (3). - С. 231-240.
76. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация. / Под ред. Васюка Ю.А., Издательство: М.: Практическая медицина, 2012. - 164 с.
77. Рыбакова К.М., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М., 2008. - 512 с.
78. Сафарова А.Ф., Юртаева В.Р., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Состояние сонных артерий у молодых мужчин с артериальной гипертонией // Кардиология. - 2012. - №3. - С. 34-41.
79. Седьмой доклад Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии: новые клинические рекомендации // Доказательная кардиология. - 2003. - №1. - С.39-48.
80. Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика: Руководство для врачей общей практики. М.: Медицина, 2005. – 304с.
81. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015). - 78 с.

82. Стародубова А.В., Кисляк О.А., Саргаева Д.С. и др. Оценка толщины интима-медиа у девушек-подростков и молодых женщин с ожирением и другими факторами риска сердечно - сосудистых заболеваний // Педиатрия. – 2009. - № 2. - С. 136-141.
83. Стрюк Р.И., Бурлакова Б.Н., Бернс С.А., Потиевский Б.Г. Факторы риска развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений у практически здоровых мужчин // Кардиология. - 2014. - № 2. – С. 13-17.
84. Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии (по материалам европейских конгрессов 2010 г.) // Кардиология. - 2012. - № 5. - С. 88-96.
85. Сусликов В.И. Метод вычисления риска заболевания пациента по количественным данным его истории болезни.- М.: Ин-т. прикл. мат. им. М.В. Келдыша. Препринт. - 1999.- №47.-30 с.
86. Трифонова С.С., Гайсёнок О.В., Сидоренко Б.А. // Кардиология. - 2015. - №4. - С. 55-61.
87. Трифонова С.С., Гайсёнок О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса // Кардиология. - 2015. - № 4. – С. 61-66.
88. Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Роль показателей доклинического поражения артериальной стенки в оценке риска развития сердечно - сосудистых осложнений // Кардиология. - 2012. - №52(4). - С. 53-59.
89. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. – 347с.
90. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: ЛКИ, 2008. - 320 с.
91. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Артериальная гипертония, курение, почки – что общего?

Результаты исследования ИРИС // Справочник поликлинического врача - 2008. - № 10 - С.14-17.

92. Чазова И. Е., Бойцов С. А., Остроумова О. Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертонией. Методическое письмо. М., 2004. – 47 с.

93. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней // Кардиологический вестник. - 2010.-№ 1. - С.5-10.

94. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. - 2014. - № 10. - С. 4-12.

95. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. - 2014.- № 10. - С. 4–12.

96. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия - основа лечения пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. - 2008. - №3 - С.48-50.

97. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия: когда эффективность и безопасность идут рука об руку // Системные гипертензии. - 2009. - № 3 - С.25-27.

98. Чазова И.Е. Лечение артериальной гипертонии: современные представления // Терапевтический архив. - 2007. - № 9 - С.5-8.

99. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. М., 2013. – 64 с.

100. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. // Вестник РАМН. - 2013. - № 2. - С. 4-11.

101. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых

заболеваний в крупном городе Сибирского Федерального Округа. // Системные гипертензии. – 2013. - № 10 (4). – С. 30-37.

102. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. Медиа Медика. - 2005. – 734с.

103. Шарандак А.П., Кириченко Л.Л., Дворянчикова Ж.Ю. и др. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Роль наследственности и среды // Кардиология. – 2003. - № 5. – С. 29-33.

104. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - №10 (6). – С. 5–10.

105. Шальнова С.А., Деев А.Д. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - Т. 4.- № 1. -С. 4–9.

106. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии. – Питер, 1998. - 208 с.

107. Школьникова М.А. Сердечно-сосудистые заболевания детского возраста на рубеже XXI века// ConsiliumMedicum. - 1999. - № 1. – С. 240-245.

108. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия. - 2000. СПб., - 2001. - 382 с.

109. Юнкеров, В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях: лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров; под ред. В.И. Кувакина. - СПб.: 2000. - 140 с.

110. Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M.F. et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document// Hypertension. - 2007. – Vol. 50(1). - P. 154-160.

111. Aguilar-Shea A.L., Gallardo-Mayo C., Garrido-Elustondo S. et al. Carotid intima-media thickness as a screening tool in cardiovascular primary prevention// Eur. J. Clin. Invest.-2011. - Vol. 41. – P. 521-526.

112. Aoun S. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness // *J. Hum. Hypertens.*-2001. – Vol.15 (10). – P. 693-700.
113. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group// *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. - P. 1117-1124.
114. Avest E. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia // *Am. J. Hypertens.*-2007. –Vol. 20. –P.263-269.
115. Baumbach G.L. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles.//*Hypertension.* - 1996. – Vol. 27. – P. 159–167.
116. Baumbach G.L., Siems J.E., Heistad D.D. Effects of local reduction in pressure on distensibility and composition of cerebral arterioles//*Circ. Res.*– 1991. – Vol. 68. – P. 338–351.
117. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2014. – Vol. 63. - P. 636–646.
118. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338 (23). - P. 1650–1656.
119. Berni A., Giuliani A., Tartaglia F. et al. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of risk scale// *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 216 (1). – P. 109–114.
120. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease: The Framingham Study-30 years of follow-up / Stokes J. et al. // *Hypertension.*-1989. - Vol. 13. - №5. - Suppl. 1. – P.113-118.
121. Cecelja M., Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease// *J.R.S.M. Cardiovasc. Dis.* -2012. – Vol. 1 (4). – P. 2012-2016.

122. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. A systematic review. // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 1328–1336.
123. Chatzistamatiou E.I., Moustakas G.N., Veioglanis S. et al. Nocturnal hypertension: poor correlation with office blood pressure but strong prognostic factor for target organ damage//*Hellenic J. Cardiol.* -2012 – Vol. 53 (4). P. 263-272.
124. Chaubey S., Nitsch D., Altmann D., Ebrahim S. Differing effect of modifiable cardiovascular risk factors on intima-media thickening and plaque formation at different sites of the arterial vasculature// *Heart*. – 2010. - Vol. 96. – P. 1579-1585.
125. Christensen K.L. Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure//*Hypertension*. – 1991. – Vol. 18. – P. 722–727.
126. Colin D., Jonathan N., Richard P. et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. //*Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 817–823.
127. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. // *J. Am.Coll.Cardiol.* - 2002. – Vol. 39. – P. 257-265.
128. Costanzo P., Perrone-Filardi P. Does carotid intima-mediathickness regression predict reduction of cardiovascular events?//*J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56 (24). –P. 2006–2020.
129. Davis P.H., Dawson J.D., Blecha M.B. et al. Measurement of aortic intima-media thickness in adolescent and young adults. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2010. – Vol. 36 (4). – P. 560–565.
130. Davis P.H., Dawson J.D., Riley W.A., Lauer R.M. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study//*Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2815-2819.
131. Dart A.M. Pulse pressure – a review of mechanisms and clinical relevance // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 975-984.

132. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values / The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 2338–2350.
133. Dijk J.M., van der Graat G., Bots M.L. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. // *Eur. Heart J.* - 2006. – Vol. 24. – P. 1971-1978.
134. Fang J., Zhang J.P., Luo C.X. et al. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance // *Int. J. Med. Sci.* - 2010. – Vol. 7. – P. 278-283.
135. Francesco U.S. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 657-663.
136. Fuster J.J., Diez J., Andre's V. Telomere dysfunction in hypertension. // *J. Hypertens.* - 2007. – Vol. 25. – P. 2185–2192.
137. Glasser S.P., Judd S., Basile J. et al. Prehypertension, racial prevalence and its association with risk factors: Analysis of the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. // *Am. J. Hypertens.* - 2011. – Vol. 24. – P. 194-199.
138. Hanley A.J., Kerter A.J., Festa A. et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measuring insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. // *Diabetes*. – 2002. - Vol. 51. – P. 2642-2647.
139. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R. et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study // *Am. J. Epidemiol.* - 1991 – Vol. 134. – P. 250-256.
140. Hooper L., Bartlett C., Davey Smith G., Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults // *B.M.J.* - 2002. – Vol. 325. – P. 628.

141. Hsia J., Margolis K.L., Eaton C.B. et al. Women's Health Initiative Investigators: Pre-hypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative//Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 855-860.
142. James M.A., Watt P.A., Potter J.F., Thurston H., Swales J.D. Pulse pressure and esistance artery structure in the elderly. //Hypertension.-1995. – Vol. 26. – P. 301–306.
143. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D. et al. Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients // Hypertension. - 2008. - Vol. 51. -P. 848-855.
144. Jerrard–DunneP., MahmudA., FeelyJ. Circadianbloodpressurevariation: relationshipbetweendipper status and measures of arterial stiffness // J. Hypertens. -2007. –Vol. 25(6) – P. 1233-1239.
- 145.Jourdan C., Wuhl E., Litwin M. et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arttries in healthy adolescents. //J. Hypertens. – 2005.– Vol. 23. –P. 1707-1715.
146. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Trail of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigation. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker// N.Engl.J.Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1685-1697.
147. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. TheFraminghamstudy.// J.A.M.A. – 1981. – Vol. 245. – P. 1225-9.
148. Kaplan N., Rose B. Prehypertension and Borderline Hypertension. Up to Date <<http://www.uptodate.com>> (2007).
149. Kazmierski R., Watala C., Lukasik M., Kozubski W. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria //Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging. - 2004. – Vol. 14 (3). – P. 258–264.

150. Kokubo Y., Kamide K., Okamura T. et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study // *Hypertension*. - 2008. – Vol. 52. - P. 652-659.
151. Kotsisa V., Staboulia S., Karafillisa I. and Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure// *J. Hypertens.* –2011. - Vol. 29. – P. 1847-1853.
152. LandeM.B., CarsonN.L., RoyJ.etal.Effects of childhood primary hypertension on carotid intima mediathickness // *J. Hypertension*. – 2006 – Vol. 48 (1). – P. 40-44.
153. Laurent S., Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. - P. 1202–1206.
154. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. // *Eur. Heart J.* - 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
155. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension// *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1203–1206.
156. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? // *Circulation*. - 2001. – Vol. 104. – P. 735–740.
157. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
158. Li S., Chen W., Srinivasan S.R. et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study // *J.A.M.A.*– 2003. – Vol. 290. – P. 2271-2276.
159. LorenzM. W., von Kegler S., Steinmetz H. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the

Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) // *Stroke*. - 2006. – Vol. 37 – P. 87-92.

160. Mackenzie I. S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. // *Q.J.M.* - 2002. - Vol. 95. – P. 67-74.

161. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16 (3). –P. 229-232.

162. Manios E., Michas F., Tsivgoulis G. et al. Impact of prehypertension on carotid artery intima-media thickening: actual or masked? // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 214. - P. 215-219.

163. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. HeartJ.* - 2013. - Vol. 34. - № 28. - P. 2159-2219.

164. Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring // *Am. J. Hypertens.* – 1989. – Vol. 2 (2). – P.50-54.

165. Manuel A., Gomez-Marcos et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex // *B.M.C. Cardiovascular Disorders*.- 2012. - P. 12-37.

166. McEniery C.M, Yasmin, Hall I.R. et al. ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005 – Vol. 46(9). – P. 1753-1760.

167. McGill H.C. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. From the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group // *J.A.M.A.* - 1990. – Vol. 264 (23). – P. 3018–3024.

168. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage// *J.Appl. Physiol.* – 2008 – Vol. 105. – P. 1652–1660.
169. Mitchell G.F., van Buchem M.A., Sigurdsson S. et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study//*Brain.* – 2011 – Vol. 134 (11). – P. 3398–3407.
170. Mitchell G.F., Vita J.A., Larson M.G. et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study //*Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3722–3728.
171. Moreira L.B., Fuchs S.C., Wiehe M. et al. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study // *J. Hum. Hypertens.* - 2008. –Vol. 22. – P. 48-50.
172. Newman III W.P., Wattigney W., Berenson G.S. Autopsy studies in United States children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerotic lesions //*Ann. N.Y Acad. Sci.* –1991. – Vol. 623. – P. 16–25.
173. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review) // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1049–1057.
174. Nordfja K., Eliasson M., Stegmayr B. et al. Telomere length is associated to obesity parameters but with a gender difference //*Obesity (SilverSpring).* - 2008. – Vol. 16. – P. 2682–2689.
175. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama//*Japan J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 (7). – P. 971-975.
176. O’LearyD.H., PolakJ.F., KronmalR.A. et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults.

Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *N. Engl. J. Med.* - 1999. – Vol. 340. – P. 14-22.

177. Oren A., Vos L.E., Uiterwaal C.S. et al. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) // *Intern Med.* - 2003. – Vol. 163. – P. 1787-1792.

178. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1113.

179. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.

180. Pierdomenico S. D., Lapenna D., Guglielmi M.D., Costantini F., Romano F., Schiavone C. et al. Arterial disease in dipper and non-dipper hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* – 1997. - Vol. 10 (5 Pt 1). – P. 511-518.

181. Plavnik F.L., Ajzen S., Kohlmann O. Jr. et al. Intima-media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2000. – Vol. 33: - P. 55-64.

182. Premier Collaborative Research Group: Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control // *J.A.M.A.* - 2003.- Vol. 289. – P. 2083-2093.

183. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* – 2002 – Vol. 360. – P. 1903-1913.

184. Raitakari O.T., Juonala M., Kahonen M. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *J.A.M.A.* - 2003. – Vol. 290. – P. 2277-2283.

185. Russell L.B., Valiyeva E., Carson J.L. Effects of pre-hypertension on admissions and deaths: a simulation.// Arch. Intern. Med. - 2004. – Vol. 164. –P. 2119-2124.
186. Safar M.E., Blacher J., Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., Guyonvarc'h P.M. et al. Central pulse pressure and mortality in endstage renal disease //Hypertension. – 2002 – Vol. 39(3). – P. 735-738.
187. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure?// J. Hypertens. - 2009. – Vol. 27. – P. 1165—1171.
188. Shinohata R., Nakatsu T., Yuki Y. et al. Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension // J. Hypertens. - 2008 – Vol. 26(3). – P. 535-543.
189. Shirai K. A New World of Vascular Function Developed by CAVI. In: CAVI as a Novel Indicator of Vascular Function // Toho University, Japan. - 2009. – P. 16-29.
190. Sorof J.M., Alexandrov A.V., Cardwell G. et al. Carotid artery intima-media thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure//Pediatrics. – 2003. – Vol. 111. – P. 61–66.
191. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. // J. Am. Soc. Echocardiogr.- 2008. – Vol. 21. - P. 93–111.
192. Stevens J., JuhaeriCai J., Evans G.W. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness //Obes. Res. - 2002. – Vol. 10. – P. 1000-1007.
193. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The

Trials of Hypertension Prevention phase II. //Arch. Intern. Med. - 1997. - Vol. 157. - P. 657—667.

194. Townsend R.R.,Wilkinson I.B.,Schiffrin E.L. et al. American Heart Association Council on Hypertension.Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association // J. Hypertension.- 2015 Sep. - Vol. 66 (3). - P. 698-722.

195.Urbina E.M., Khoury R.R., McCoy C. et al. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth //J. Clin. Hypertens.(Greenwich). - 2011. – Vol. 13 (5). – P. 332-342.

196. VanBortelL.M., LaurentS., BoutouyrieP. etal. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity //J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 445–448.

197. Van Popele N., Grobbee D.,Bots M. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study //Stroke. – 2001. – Vol. 32. –P. 454–460.

198. Verdecchia P., Porcellati C. Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis //Am. J. Hypertens. – 1993. – Vol. 6 (6 Pt 2). – P. 207-210.

199. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease //N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1291-1297.

200.Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y. et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality?// J. Hypertens. - 2009. – Vol. 27. – P. 461—467.

201. WilkinsonI., Cockcroft J.R. Cholesterol, lipids and arterial stiffness //Adv. Cardiol. - 2007. – Vol. 44. – P. 261 - 277.

202. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K., et al. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement // *Hypertens. Res.* – 2002. – Vol. 25. – P. 359-364.
203. Yun J., et al. Associations of plasma homocysteine level with brachial-ankle pulse wave velocity, LDL atherogenicity, and inflammation profile in healthy men. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21 (2). – P. 136-143.
204. Yu-Lu Liang, Shiel L.M., Teede H. et al. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function // *Sci. Contrib. Hypertens.* – 2001. – Vol. 37. – P. 6–11.