

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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва - 2017

Работа выполнена в ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Симоненко Владимир Борисович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии неотложных состояний с курсом кардиологии филиала Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в г. Москва.

Фисун Александр Яковлевич, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный Научно-Исследовательский Испытательный институт Военной Медицины» Минобороны России.

Ведущая организация:

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « » декабря 2017 г. в 14.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70 и на сайте: www.pirogov-center.ru

Автореферат разослан -----2017г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

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-медиаляльного слоя реализуются в стабильное повышение АД и формирование артериальной гипертензии (АГ), как нозологической формы [Котовская Ю.В., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д., 2013; Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др., 2012; Гогин Е.Е., Симоненко В.Б., 2010].

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.) [Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al., 2001]. Результаты исследования TROPHY, в ходе которого осуществлялось наблюдение за больными с предгипертонией на протяжении четырех лет, свидетельствовали, что у $\frac{2}{3}$ этих пациентов в дальнейшем развилась АГ [Julius S., Nesbitt S.D., Egan V.M. et al., 2006].

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 предиктора трансформации предгипертонии в АГ как нозологическую форму. В ряде российских и зарубежных исследований была выявлена взаимосвязь между уровнем АД и толщиной КИМ сонных артерий [Костюшина И.С., Комарова О.В., Мазо А.М. и др., 2013; Сумин А.Н., 2012; Lande M.V. et al., 2006; Urbina E.M. et al., 2011]. 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 [Клюжев В.М., Ардашев В.Н., Мамчич Н.Г. и др., 1997; Халафян А.А., 2008; Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В., 1998].

С практической точки зрения важным является выделение у лиц с ВНАД тех ФР, наличие которых ассоциируется с ремоделированием сосудов уже на ранней 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 [Бойцов С.А., Оганов Р.Г., 2012; Драпкина О.М., Фадеева М.В., 2014].

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

Цель исследования

В интересах совершенствования профилактических мероприятий у лиц с высоким нормальным артериальным давлением 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 артериальным давлением 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 артериальным давлением.
3. Предложить и обосновать прогностические критерии отнесения лиц с высоким нормальным артериальным давлением в группу пациентов с потенциальным 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 артериальным давлением 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, ассоциированными с ремоделированием 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 «кардио-ренальные взаимосвязи» начинают проявляться еще на стадии нормальных значений комплекса интима-медиа, а изменение эластичности сосудов («сосудистая ригидность») коррелирует с нарушением суточных ритмов артериального давления («non-dipper»).

3. Показано, что дальнейшее увеличение размера комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с предгипертонией взаимосвязано 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 артериальным давлением группу повышенного риска ремоделирования сосудистого русла, как фактора

стабилизации и прогрессирования артериальной гипертензии с переходом ее в нозологическую форму – гипертоническую болезнь.

2. Увеличение размеров комплекса интима-медиа сонных 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, в том числе с обоснованием показаний к раннему назначению медикаментозной терапии, как с профилактической, так и с лечебной целью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У 27,8% лиц с высоким нормальным артериальным давлением уже имеет место увеличение размера комплекса интима-медиа сонных артерий.

2. Комплекс интима-медиа сонных артерий у лиц с высоким нормальным артериальным давлением является одним из маркеров перехода функциональной стадии заболевания в органическую.

3. У лиц с высоким нормальным артериальным давлением и увеличенным комплексом интима-медиа сонных артерий имеются определенные клинические особенности, которые с помощью методов математического моделирования могут быть положены в основу прогнозирования дальнейшего ремоделирования сосудистого русла.

4. Увеличение размеров комплекса интима-медиа у лиц с высоким нормальным артериальным давлением связано не столько с доклиническими нарушениями углеводного и липидного обменов, 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 артериальным давлением позволяет обосновать

комплекс лечебно-диагностических мероприятий для целенаправленной профилактики формирования гипертонической болезни.

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

Внедрение в практику

Выводы и практические рекомендации настоящей диссертации используются в отделениях Кардиологического и Консультативно-диагностического центров ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» МО РФ, терапевтических отделениях ФГБУ «12 Консультативно-диагностический центр» МО РФ, Городской клинической больницы №36 им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы, нашли свое применение в лекционном материале кафедры терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Проанализировано 190 историй болезни лиц с ВНАД, находившихся на лечении в терапевтических отделениях ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ в период с 2012 по 2014 гг. Диагностические критерии ВНАД соответствовали рекомендациям ВНОК (2010).

Для решения поставленных задач сформированы группы сравнения по признаку «размер КИМ» сонных артерий. Первую группу (n=137) составили лица с величиной КИМ сонных артерий менее 0,9 мм, вторую (n=53) – равным или более 0,9 мм. Средний возраст обследованных - $33,9 \pm 2,7$ года.

Программа обследования наряду с данными анамнеза, жалоб, объективного осмотра, включала биохимические и гормональные исследования. Кроме этого использовали инструментальные методы, представленные электро-(ЭКГ) и эхокардиографией (ЭхоКГ), ультразвуковым сканированием экстра- и интракраниальных отделов брахицефальных артерий (УЗС БЦА). 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. Суточное мониторирование АД (СМАД) включало измерение центрального АД и параметров артериальной жесткости. Лица с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях в исследование не включались.

Статистическая обработка данных и методология прогнозирования

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, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [Халафян А.А., 2008].

После получения матрицы коэффициентов корреляции для уменьшения объема информации об исследуемом медицинском объекте был выполнен факторный анализ. В результате факторизации матрицы коэффициентов корреляции клинические признаки были сведены в группы (симптомокомплексы), 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 182 признака. В последующем на основе кластерного анализа у лиц с неувеличенным КИМ сонных артерий была выделена группа лиц с возможным ее увеличением, что позволило с помощью дискриминантного линейного анализа получить решающее правило прогнозирования. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка клинико-инструментальных данных у лиц с ВНАД в зависимости от размеров КИМ сонных артерий

Уже на этапе простого сравнения средних величин признаков в группах сравнения удалось выявить ряд статистически значимых различий (таблица 1). Группы были сопоставимы по возрасту и наследственности по АГ. Вместе с тем, даже в рамках ВНАД средние величины как систолического, так и диастолического АД оказались выше в группе лиц с КИМ сонных артерий равным или более 0,9 мм. У них же на момент начала исследования длительность регистрации ВНАД была значимо большей.

У пациентов 2-й группы более высокие уровни САД и ДАД субъективно проявлялись жалобами на головные боли, головокружение. У них же при офтальмоскопии регистрировались изменения со стороны сосудов глазного дна в виде Salus 1, что предполагает связь имеющихся жалоб с церебральным ангиоспазмом. Кроме этого, пациенты 2-й группы характеризовались достоверно более высоким индексом массы тела (ИМТ), объемом талии (ОТ). Все это свидетельствует о склонности лиц 2-й группы 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.

Клиническая характеристика обследованных лиц

таблица 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*
Систолическое АД, мм рт.ст.	133,9±7,4	135,4±4,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85,5±4,2	86,6±3,3
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27,5±4,2	29,6±3,3*
Объем талии (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%)
Головная боль	82 (59,8%)	50 (94,3%)*
Головокружение	50 (36,5%)	27 (50,9%)*
Одышка	17 (12,4%)	3 (5,7%)*
Глазное дно (Salus 1)	58 (42,3%)	35 (66%)*

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

Анализ результатов лабораторных исследований, так же позволил выявить ряд различий, характеризующих, в том числе, состояние отдельных звеньев метаболизма (таблица 2). Так, средние показатели глюкозы крови и мочевой кислоты были значимо выше во 2-й группе. Показатели крови, отражающие липидный обмен, оставаясь в пределах нормальных величин, были значимо выше в 1-й группе сравнения, за исключением среднего уровня триглицеридов (ТГ), который оказался выше во 2-й группе. У лиц 2-й группы выраженность микроальбуминурии (МАУ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) были

выше, чем в 1-й, что позволяет косвенно судить о раннем включении кардиоренальных механизмов.

Лабораторные показатели

таблица 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 /л	230,3±56,4	254,7±34,8**
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,77±0,38	5,01±0,59*
Общий холестерин, ммоль/л	5,27±0,94	4,97±1,31**
Триглицериды, 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**

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

Остановливаясь на данных 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 (таблица 3).

Инструментальные показатели

таблица 3

Признак, ед. измерения	1 гр. КИМ <0,9 (n=137)	2 гр. КИМ ≥0,9 (n=53)
САД ср.сутки, мм рт.ст	134,6±5,5	136,5±3,8*
ДАД ср. сутки, мм рт.ст.	85,2±1,7	86,5±1,7*
ПАД, мм рт.ст.	51,5±3,4	55,9±4,2**
ИБ САД, день %	13,6±2,9	11,9±1,7**
ИБ ДАД, день %	14,6±1,7	27,4±5,8**
САД ао, сутки, мм рт.ст.	110,1±5,1	112,6±7,5**
ДАД ао, сутки, мм рт.ст.	75,6,6±4,1	81,1,6±6,3**
АIхао, сутки, %	5,1±8,4	6,1±9,3*
PWV _{ао} , с	9,84±0,8	10,8±0,9*
RWTT, мс	139,6±4,9	137,9±7,9*
ASI, у.е.	128,4±13,6	136,5±10,8*
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**
ОТС, ед	0,34±0,03	0,38±0,02**

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

При этом показатели пульсового АД (ПАД), вариабельность ДАД, индекс времени ДАД (ИБ ДАД) были наибольшими во 2-й группе сравнения, напротив вариабельность САД и ИБ САД были достоверно выше в 1-й группе. При анализе результатов СМАД видно, что центральное АД (как систолическое, так

и диастолическое) имеет ту же направленность, что и периферическое: в 2-й группе САД и ДАД в течение всех суток выше, чем в 1-й группе. В равной степени это касается показателей, характеризующих артериальную жесткость: индекс аугментации (AI_{хао}), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ао}), индекс ригидности артерий (ASI), при этом время распространения отраженной волны (RWTT), во 2-й группе было меньше по сравнению с обследованными 1-й группы ($p < 0,05$).

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), неблагоприятные типы ночного снижения АД в большей степени характерны для пациентов 2-й группы.

Наше исследование показало, что увеличение КИМ сонных артерий у лиц с ВНАД формируется не изолированно, а параллельно со структурно-функциональными изменениями миокарда ЛЖ (таблица 3). В пользу этого говорит наличие у лиц 2-й группы достоверно значимого увеличения, по сравнению с 1-й группой, индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и относительной толщины его стенок (ОТС), а также размеров левого предсердия (ЛП) и показателя Е/А. На наш взгляд, выявленные различия позволяют говорить об определенных тенденциях, несмотря на то, что средние величины сопоставляемых показателей не выходят за рамки нормы.

Выделение наиболее устойчивых внутренних связей анализируемых признаков в каждой из групп сравнения с объединением их в симптомокомплексы (факторы), позволило нам наиболее полно отразить клинические особенности лиц с ВНАД в зависимости от величины КИМ сонных артерий.

Сравнительная характеристика ведущих симптомокомплексов у лиц с ВНАД в зависимости от величины КИМ сонных артерий.

Для каждой группы сравнения выполнен факторный анализ всего комплекса признаков, включенных в формализованную историю болезни. Статистическая обработка исходного материала позволила выделить в каждой группе по 5 симптомокомплексов (факторов), описывающих соответственно 51,6% и 74,6%

общей дисперсии математической модели больного с предгипертонией (таблица 4).

Сравнительная характеристика ведущих симптомокомплексов таблица 4

Фактор	1-я группа (n=137) КИМ <0,9 мм	2-я группа (n=53) КИМ ≥0,9 мм
Первый	<p>«фактор эластичности сосудов» (14,6%)</p> <p>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 АІхао сутки -0,794 АІхао день -0,738 ПАД ао ночь +0,723 АІхао ночь -0,860 ASI +0,640 RWTT +0,681 ЛСК ОСА +0,610 F1= 1/18,4(-0,460X₁+...+0,610X₁₆)</p>	<p>«фактор артериального давления» (23,2%)</p> <p>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 АІхао 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 ИВ САД день +0,966 ИВ САД ночь +0,856 ИВ ДАД день +0,793 ИВ ДАД ночь +0,733 САД СНС -0,456 F1=1/35,1(0,468X₁+...-0,456X₂₇)</p>
Второй	<p>«фактор сердечно-сосудистых рисков» (11,2%)</p> <p>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 ЛП +0,777 RWV ао +0,526 Извитости ВСА +0,690 СКФ +0,565 F2= 1/18,1(+0,739X₁+...+0,565X₁₃)</p>	<p>«фактор сердечно-сосудистых рисков» (15,9%)</p> <p>Отягощенная наслед. -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</p>

		ФВ ЛЖ +0,790 ASI +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)
Третий	«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 ИВ САД день +0,619 ИВ ДАД день +0,727 ЛСК ПА -0,477 F3= 1/17,3(+0,566X₁+...-0,477X₁₇)	«фактор ремоделирования левого желудочка» (13,8%) Возраст +0,530 Длительность ВНАД +0,546 Отягощен. наслед. -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 ЛП +0,520 ExV -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)
Четвертый	«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 ИВ САД ночь +0,456 ИВ ДАД ночь +0,559	«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 АІхао день -0,488

	$F4=1/16,0(0,462X_{1...}+0,559X_{19})$	ЛСК ПА +0,480 ЛСК СМА +0,500 $F4= 1/21,6(0,518X_{1...}+0,500X_{20})$
Пятый	«фактор снижения переносимости физических нагрузок» (7,5%) Гиподинамия +0,489 Одышка при ФН -0,704 Ангиотензин I +0,484 Альдостерон +0,530 ДАД среднее ночь +0,545 САД среднее день +0,664 ИВ САД ночь +0,541 ИВ ДАД ночь +0,492 ДАД СНС -0,472 $F5= 1/12,3(0,489X_{1...}-0,472X_9)$	«фактор сосудистой ригидности» (9,9%) Возраст +0,676 Глазное дно (salus 1) +0,451 Калий +0,576 Триглицериды +0,573 Мочевая кислота +0,716 Ангиотензин I -0,557 Левое предсердие +0,493 ExS -0,774 АІхао день +0,970 PWV ао -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 $F5= 1/20,5(0,676X_{1...}-0,775X_{18})$
Общ. % дисперсии	51,6	74,6

Примечание: ФН – физическая нагрузка; ОПМ – относительная плотность мочи; СНС – степень ночного снижения; ExS – предсердная экстрасистолия; ExV – желудочковая экстрасистолия; X — признак внутри фактора.

Факторный анализ, позволил выявить различия среди ведущих симптомокомплексов групп сравнения, как по факторной нагрузке, так и по составу корреляционных связей между признаками, вошедших в каждый симптомокомплекс. Так, если в первом факторе группы лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ мм 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 основная факторная нагрузка пришлась на признаки, отражающие состояние эластичности сосудистой стенки («фактор эластичности сосудов»).

Различия второго фактора в группах сравнения в большей мере касались количества признаков, вошедших в его состав, при совпадении сути описываемого фактором явления. 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». Причем, если в группе лиц с КИМ сонных артерий $<0,9$ мм «ИМТ» показал положительную корреляцию с липидами крови, то у лиц с КИМ сонных артерий $\geq 0,9$ еще и с такими признаками, как «гиподинамия», «курение», показатели АД.

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.

Третий фактор у лиц 1-й группы сравнения в подавляющем большинстве объединил признаки, характеризующие особенности суточных ритмом АД («фактор артериального давления»). 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.

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 с КИМ 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 с КИМ сонных артерий $\geq 0,09$ мм в большей мере отражает гормонально-метаболические взаимосвязи («фактор гормонально-метаболических взаимосвязей»), что 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». При отсутствии органических и клинически значимых функциональных изменений со стороны ССС у лиц, включенных в исследование, это 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», «время отраженной волны», «возраст обследованных», показателями АД при СМАД (фактор «ригидности сосудистой стенки»).

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», «не сыгравший» ни в одном факторе 1-й группы. Таким образом, длительность существования ВНАД способствует изменению величины КИМ сонных артерий. Кроме длительности существования ВНАД, у лиц с увеличенным КИМ сонных артерий, фактор «артериального давления», описывает большую часть (почти четверть) всей дисперсии факторной модели, что подчеркивает различия в группах.

Для характеристики обеих групп сравнения практически одинаковое значение имеет фактор «серечно-сосудистых рисков», у лиц с увеличенным 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.

Стратификация риска ремоделирования сосудистого русла у лиц с ВНАД на основе методов математического прогнозирования

Была поставлена задача: у кого из 137 лиц со значениями КИМ сонных артерий меньше 0,9 мм (1-я группа сравнения) возможен его рост до 0,9 мм и выше?

Для решения этой задачи был использован кластерный анализ. После обработки исходных признаков лиц 1-й группы сравнения ($n=137$) в целях выявления тех, у кого существует вероятность увеличения КИМ сонных артерий до 0,9 мм и выше, было выявлено 2 кластера: первый - 69 человек с КИМ сонных артерий $0,649 \pm 0,092$ мм, второй - 68 лиц с КИМ сонных артерий $0,682 \pm 0,121$ мм

($p=0,03$). Вторым кластер рассматривался нами как потенциально вероятный к увеличению КИМ сонных артерий в перспективе.

Для построения решающего правила прогнозирования 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), $G_{(x)}$ - вероятность принадлежности объекта к группе; 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 мин. среднесуточное (40,9) > ЧСС мин. (40,5) > глюкоза крови (36,1) > тромбоциты (35,4) > канальцевая реабсорбция (35,0) > общий белок крови (32,2) > ЧСС мак. (29,4) > микроальбуминурия (27,3) > САД мак. 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 данному лицу прогнозируется КИМ сонных артерий 0,9 мм и более, если $G_{(x)} < 22,3$, то прогноз увеличения КИМ отрицательный. 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 проверено на 2-й группе сравнения. Результаты показали 100% совпадение. Таким образом, прогностическое значение предлагаемой нами методики можно считать доказанным.

Большинство признаков, вошедших в прогностическое уравнение, являются модифицируемыми, что позволяет влиять на прогноз формирования ремоделирования сосудистой стенки.

Лечебно-диагностические подходы к профилактике ремоделирования сосудистого русла у лиц с ВНАД

Абсолютная величина результата дискриминационного 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 теоретические выводы и конкретные практические рекомендации.

Выводы:

1. У лиц с высоким нормальным артериальным давлением 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 0,9 мм 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 артериальным давлением 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 сонных артерий, позволяет индивидуализировать подходы по предупреждению или замедлению ремоделирования сосудистого русла у лиц с высоким нормальным артериальным давлением.

Практические рекомендации

1. Среди лиц с высоким нормальным артериальным давлением 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 артериальным давлением 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации

А. В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Макеева Т.Г. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса интима-медиа сонных артерий / Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернецов В.А., Саркисов К.А., Макеева Т.Г., Захарова Е.Г. // Артериальные гипертензии. – 2016.- № 2. – С. 45-50.
2. Макеева Т.Г. Стратификация рисков развития гипертонической болезни на основе методов математического прогнозирования // Военно-медицинский журнал. – 2016.- № 2. – С. 21.
3. Макеева Т.Г. Обоснование мероприятий по профилактике ремоделирования сосудов у больных с высоким нормальным артериальным давлением / Крюков Е.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П. // Вестник Российской Военно-медицинской Академии, 2016г. - С. 78-82.

Б. В прочих изданиях:

4. Макеева Т.Г. Влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на некоторые показатели инструментально-лабораторных исследований у лиц с высоким нормальным артериальным давлением /Потехин Н.П., Фурсов А.Н. // Тезисы докладов научно-практической конференции «Инновационные методы лечения кардиологических больных в условиях многопрофильного госпиталя», 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны России, Москва, 27 ноября 2015г. - С 87-88.
5. Макеева Т.Г. Клиническое значение показателей комплекса «интима-медиа» у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления с позиций факторного анализа / Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Шаронова С.П., Заславская

М.А., Гурина А.М // Сборник материалов X национального конгресса терапевтов, Москва 14-16 октября 2015г. – С 171.

6. Макеева Т.Г. Роль факторов риска в ремоделировании сосудистого русла / Потехин Н.П. Фурсов А.Н., Заславская М.А., Гурина А.М. // Сборник материалов X национального конгресса терапевтов, Москва 14-16 октября 2015г. - С. 100.

7. Макеева Т.Г. Прогнозирование развития гипертонической болезни у лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления с помощью кластерного анализа / Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Заславская М.А., Гурина А.М. // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов, Москва, 22-25 сентября 2015г. - С. 473.

8. Макеева Т.Г. Клинико-инструментальные характеристики лиц с высоким нормальным артериальным давлением в зависимости от величины комплекса «интима-медиа» / Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Захарова Е.Г., Ляпкина Н.Б. // Сборник материалов национального конгресса терапевтов, Москва 23-25 ноября 2016г. - С.86.

9. Макеева Т.Г. Показатели гемодинамики у лиц с предгипертензией в зависимости от величины комплекса «интима-медиа» сонных артерий / Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Захарова Е.Г., Ляпкина Н.Б. // Тезисы докладов Евразийского конгресса кардиологов, Ереван, 2016г. - С. 214.