Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии

Валерий Иванович Подзолков, Анна Евгеньевна Брагина,
Динара Умарбековна Наткина*, Татьяна Аркадьевна Сафронова,
Натия Нугзаровна Небиеридзе, Елизавета Викторовна Подшибякина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучение жесткости сосудистой стенки и параметров микроциркуляции у пациентов с неконтролируемым и контролируемым течением артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование было включено 134 амбулаторных пациента с АГ, в том числе, 88 (65,7%) пациентов с неконтролируемой АГ (НАГ) и 46 (34,3%) пациентов с контролируемой АГ (КАГ). Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту, длительности АГ и ряду биохимических показателей. Выполнены изучение параметров жесткости сосудистой стенки, исследование параметров микроциркуляции, а также определение плазменной концентрации асимметричного диметиларгинина (АДМА).

Результаты. При оценке жесткости сосудистой стенки установлено отсутствие различий скорости пульсовой волны между группами НАГ и КАГ как в абсолютных значениях (1144 [1000-1290] против 1138 [1028-1279] см/сек; $p=0,385$), так и частоте превышения нормальных показателей (95% против 92%; $p=0,784$). Показатель микроциркуляции (ПМ) при КАГ был статистически значимо выше, чем при НАГ (30,55 [27,08-34,4] против 22,82 [18,62-26,05]; $p<0,05$). Концентрация АДМА у больных с НАГ была также значимо выше – 0,69 [0,62-0,81] мкмоль/л, чем в группе КАГ – 0,62 [0,58-0,70] мкмоль/л ($p<0,05$).

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии у пациентов с НАГ признаков эндотелиальной дисфункции при сопоставимых с группой КАГ изменениях жесткости сосудистой стенки. Это может отражать более медленное влияние антигипертензивной терапии на процессы ремоделирования крупных сосудов по сравнению с микроциркуляторным руслом.

Ключевые слова: неконтролируемая артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, асимметричный диметиларгинин, микроциркуляция; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У., Сафронова Т.А., Небиеридзе Н.Н., Подшибякина Е.В. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):495-501. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501

The Vascular Wall State and Microcirculation Parameters in Patients with Controlled and Uncontrolled Arterial Hypertension

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina, Dinara U. Natkina*, Tatiana A. Safronova, Natia N. Nebieridze, Elizaveta V. Podshibyakina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the rigidity of the vascular wall and microcirculation parameters in patients with uncontrolled (UCAH) and controlled arterial hypertension (CAH).

Material and methods. 134 patients with essential hypertension were included, among them 88 (65.7%) patients with UCAH and 46 (34.3%) patients with CAH. Patients in both groups were similar by sex, age, duration of hypertension and some biochemical parameters. Patients had a study of the parameters of stiffness of the vascular wall, microcirculation parameters, as well as an evaluate of the plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA).

Results. Pulse wave velocity (PWV) did not differed between the UCAH and CAH, both in absolute values (1144 [1000-1290] vs 1138 [1028-1279] cm/sec; $p=0.385$) and in the frequency of exceeding the normal values (95% vs 92%; $p=0.784$). Microcirculation index (MI) in CAH was significantly higher than in the UCAH group: 30.55 [27.08-34.4] and 22.82 [18.62-26.05], respectively ($p<0.05$). ADMA plasma concentration was significantly higher 0.69 [0.62-0.81] $\mu\text{mol/l}$ in UCAH, than in the CAH group 0.62 [0.58-0.70] $\mu\text{mol/l}$ ($p<0.05$), that shows the presence of endothelial dysfunction. There were detected significant relation between MI and cognitive status.

Conclusion. The results of our study indicate the presence of signs of endothelial dysfunction in patients with UCAH with changes in the stiffness of the vascular wall comparable with the CAH group. This may reflect the slower effect of antihypertensive therapy on the remodeling processes of large vessels in comparison with the microvasculature.

Keywords: uncontrolled hypertension, pulse wave velocity, asymmetric dimethylarginine, microcirculation, endothelial dysfunction.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Natkina D.U., Safronova T.A., Nebieridze N.N., Podshibyakina E.V. The Vascular Wall State and Microcirculation Parameters in Patients with Controlled and Uncontrolled Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):495-501. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dm05_89@mail.ru

Received / Поступила: 11.07.2019

Accepted / Принята в печать: 17.08.2019

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, осведомленность о наличии повышенного АД – 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин, принимают антигипертензивные препараты (АГП) 39,5% и 60,9%, получают эффективное лечение 41,4% и 53,5%, соответственно [1].

В настоящее время, несмотря на широкие возможности применения различных классов АГП, эффективно снижающих артериальное давление (АД) и достоверно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема неконтролируемой артериальной гипертензии (НАГ) не утрачивает своего значения [2,3].

Понятие НАГ четко не определено, и в широком смысле этот термин может быть применен во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, и, в основном, это связано с низкой приверженностью пациентов к терапии. Низкая приверженность к лечению является одной из главных причин уменьшения и отсутствия терапевтического эффекта и существенного повышения вероятности развития осложнений основного заболевания. На практике используются различные инструменты для изучения приверженности пациентов (тест Мориски-Грина [4] и др.), которые позволяют оценить отношение пациента к рекомендованной терапии и соблюдение им врачебных рекомендаций.

Длительно существующая НАГ приводит к поражению сердца и сосудов, как магистральных артерий эластического типа (аорта), мышечно-эластического (магистральные артерии головы) и мышечного типа, так и сосудов микроциркуляторного русла [5]. Микроциркуляторные нарушения с развитием микроангиопатии, нарушением регионарного кровообращения и эндотелиальной дисфункции потенцируют прогрессирование поражения органов-мишеней, которое, в свою очередь, приводит к еще более значимой дисфункции микроциркуляторной сети и замыканию «порочного круга» развития осложнений [6]. Одним из маркеров дисфункции эндотелия при АГ ряд исследователей рассматривают такое вещество, как асимметричный диметиларгинин (АДМА). Будучи структурным аналогом предшественника оксида азота (NO) – L-аргинина, АДМА ингибирует активность всех изоформ синтетазы NO, и тем самым нарушает синтез NO. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой статистически значимой связи между концентрацией АДМА и частотой различных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [7,8]. Следует отметить, что до настоящего времени не выявлены прямые взаимосвязи между концентрацией АДМА и клиническими эффектами, наблюдающимися при лечении АГ [9].

Целью нашего исследования было изучение жесткости сосудистой стенки и параметров микроциркуляции у амбулаторных пациентов с неконтролируемым и контролируемым течением АГ.

Материал и методы

В исследование методом сплошной выборки было включено 134 амбулаторных пациента с АГ, в том числе, 88 пациентов с НАГ (65,7%) и 46 пациентов – с КАГ (34,3%). Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту, длительности АГ и ряду биохимических показателей (табл. 1).

Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 18 лет, наличие АГ, информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное согласие на участие.

Критерии исключения из исследования: симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность II-III стадий, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ; по формуле $СКД-EPI < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, стеноз брахиоцефальных артерий (БЦА) по данным ультразвукового ду-

Table 1. Characteristics of the studied groups

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
Возраст, лет	61,0[53,0-67,0]	59,0[52,0-64,0]	0,249
Пол, муж/жен, %	32,9/67,1	30,6/69,4	0,979
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	155[152,5-161,0]	122,5[115,5-127,0]	<0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	97[92,5-98,8]	75,0[72,2-83,0]	<0,001
Степени АГ, 1/2/3, %	9/24/67	9/22/69	>0,05
Длительность АГ, лет	10,0[4,0-19,0]	10,0[4,0-17,0]	0,876
Курение, да/в прошлом/никогда, %	20/29/51	8/29/63	0,041
ИМТ, кг/м ²	29,3[26,3-33,2]	28,5[26,5-30,3]	0,366
Ожирение, %	44	30	0,041
Общий холестерин, ммоль/л	5,40[4,58-6,29]	5,50[5,08-6,40]	0,259
ЛПНП, ммоль/л	3,29[2,36-4,01]	3,32[2,43-3,91]	0,859
Триглицериды, ммоль/л	1,69[1,14-2,19]	1,65[1,10-2,43]	0,914
Глюкоза, ммоль/л	5,51[5,10-5,90]	5,28[5,00-5,92]	0,304
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,5[60,0-84,0]	72,0[52,0-87,5]	0,562
Данные представлены в виде Ме [25%-75%]			
НАГ – неконтролируемая артериальная гипертензия, КАГ – контролируемая артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

плексного сканирования (УЗДС) > 50%, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые сопутствующие инфекционные заболевания.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Группу КАГ составили лица со стабильной антигипертензивной терапией, достигнутыми целевыми уровнями АД (ESC/EHS, 2018 г.) [9], сохранявшимися не менее 12 мес, отсутствием гипертензивных кризов в течение последнего года, и приверженные терапии по данным оригинального опросника. Антигипертензивная терапия в этой группе включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II – 100%, селективные бета-адреноблокаторы – 68%, тиазидные/тиазидоподобные диуретики – 18%, антагонисты кальция – 7%, другие препараты – 5%. Антигипертензивная терапия проводилась в виде монотерапии у 23,9% пациентов, комбинированной двухкомпонентной терапии у 58,7%, трехкомпонентной – у 10,9%, четырехкомпонентной – у 6,5% пациентов. К НАГ были отнесены пациенты с АГ, не получавшие антигипертензивной терапии, у которых в течение последнего года отмечались гипертензивные кризы.

Всем пациентам проводилось физикальное и общеклиническое обследование. Оценка толщины КИМ

и выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях выполнялась с помощью УЗДС (БЦА) на аппарате LOGIQ F6 (GE Healthcare, США). Суточное мониторирование АД проводилось с помощью прибора BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) по стандартной методике.

Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам выполнялась объемная компьютерная осциллометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия) по стандартной методике. Для диагностики комплекс использует высокочувствительную компрессионную осциллометрию с регистрацией и шифрованием осциллографических волн первого, второго и третьего порядка и расчетом индексных показателей скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

С целью оценки параметров микроциркуляции и эндотелиальной функции использовался метод лазерной доплерофлоуметрии (ЛДФ) [10] (аппарат ЛАКК-02, НПП «Лазма», Россия) по стандартной методике [11]. В двухканальном анализаторе применяются два одинаковых зондирующих канала (длина волны лазера 0,8 мкм) для контроля состояния микроциркуляции на двух областях. Исследование проводилось в затемненном помещении на ладонной по-

верхности дистальной фаланги 3 пальца правой кисти. Определялся показатель микроциркуляции (ПМ) и его амплитудно-частотные характеристики. Для оценки эндотелийзависимой дилатации, отражающей функцию эндотелия, проводилась окклюзионная проба длительностью 3 мин (согласно инструкции к аппарату) с последующим анализом функционирования микроциркуляторного русла (вычисление амплитудно-частотного спектра) с помощью вейвлет-преобразования и оценкой амплитуды эндотелиального (Аэ – 0,0095-0,02 Гц) компонента тонуса.

Всем больным, включенным в исследование, выполнено определение плазменной концентрации АДМА методом иммуноферментного анализа на анализаторе XpressELISAKit (Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов пакета программ Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Для описания данных использовались среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD) или медиана с указанием межквартильного интервала. Для оценки статистической значимости различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводился однофакторный анализ. Для выявления различий между анализируемыми группами был применен метод парного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney U-Test. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Также проводился корреляционный анализ, в ходе которого рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена.

Результаты

Группа пациентов с НАГ отличалась большей частотой курения и более высокими цифрами АД. Количество баллов, набранных по шкале Мориски-Грина пациентами группы КАГ, составляло $3,87 \pm 0,13$. Определение плазменной концентрации АДМА как одного из маркеров эндотелиальной дисфункции показало, что концентрация АДМА у больных с НАГ была значимо выше – $0,69 [0,62-0,81]$ мкмоль/л, чем в группе КАГ – $0,62 [0,58-0,70]$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Следует отметить, что СРПВ, отражающая жесткость сосудистой стенки, у всей группы в целом составила $1170 [1011-1290]$ см/сек, что выше порогового уровня (> 1000 м/сек), рекомендованного ESC/EHS (2018 г.) для диагностики поражения органов-мишеней, связанных с АГ. Статистически значимых различий в СРПВ между группами НАГ и КАГ, как в абсолютных значениях, так и частоте превышения нормальных показателей выявлено не было (табл. 2).

Анализ толщины КИМ, как наиболее раннего и характерного поражения сосудистой стенки при АГ, вы-

Table 2. Pulse wave velocity in patients of the studied groups

Таблица 2. СРПВ у пациентов изучаемых групп

Параметр	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
СРПВ, см/сек	1144[1000-1290]	1138[1028-1279]	0,385
Доля лиц с СРПВ > 1000 см/сек, %	95	92	0,784

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, НАГ – неконтролируемая артериальная гипертензия, КАГ – контролируемая артериальная гипертензия

Table 3. Results of ultrasound of brachiocephalic arteries

Таблица 3. Результаты УЗИС брахиоцефальных артерий

Показатель	НАГ (n=88)	КАГ (n=46)	p
Толщина КИМ, мм	1,05[0,80-1,20]	0,90[0,80-1,00]	0,069
Доля лиц с толщиной КИМ $\geq 0,9$ см, %	89	85	0,879
Доля лиц со стенозом БЦА $< 50\%$, %	44	35	0,247
Выраженность стеноза БЦА, %	32,5[20-40]	37,5[20-45]	0,802

БЦА – брахиоцефальные артерии, НАГ – неконтролируемая артериальная гипертензия, КАГ – контролируемая артериальная гипертензия, КИМ – комплекс интима-медиа

явил статистически значимое увеличение толщины КИМ сонной артерии, как у пациентов с НАГ, так и КАГ обеих групп по сравнению с нормой. Статистически значимых межгрупповых различий по толщине КИМ, степени стеноза БЦА, частоте увеличения толщины КИМ или наличия стеноза выявлено не было (табл. 3).

В группе пациентов с НАГ выявлена значимая положительная корреляция средней силы между концентрацией АДМА как маркера эндотелиальной дисфункции, и степенью стеноза БЦА ($r=0,5$, $p < 0,05$). У больных с КАГ статистически значимых корреляций уровня АДМА и показателей УЗИС БЦА выявлено не было.

По данным ЛДФ при проведении межгруппового анализа ПМ у пациентов с КАГ был статистически значимо выше, чем в группе НАГ (рис. 2).

Также выявлено статистически значимое снижение вклада эндотелия в регуляцию кровотока ($A_{\max}/3\sigma \cdot 100\%$) у пациентов с НАГ по сравнению с группой КАГ ($p=0,04$; рис. 2).

Обсуждение

Обследованная нами сплошная выборка амбулаторных больных АГ является репрезентативной, поскольку отражает популяционные закономерности распространенности КАГ. В нашей группе доля лиц с КАГ была в два раза меньше, чем пациентов с НАГ, и составила 34,3%, что согласуется с невысокими по стране показателями эффективности лечения АГ и ее контроля в целом [1]. Пациенты с КАГ отличались до-

Figure 2. Comparative analysis of microcirculation parameters in the studied groups

Рисунок 2. Сравнительный анализ параметров микроциркуляции в изучаемых группах

статочным уровнем приверженности, оцененным с помощью шкалы Мориски-Грина. Пациенты с НАГ не имели предшествующей терапии АГ, чаще имели ожирение и курили, что являлось дополнительными факторами нарушения функции эндотелия [3].

АГ в настоящее время рассматривается как многофакторное заболевание с вовлечением в патогенетический процесс всех структурных компонентов сердечно-сосудистой системы. Увеличение сосудистой жесткости считают одним из механизмов запуска и прогрессирования поражений органов-мишеней, а также атеросклеротического поражения сосудистой стенки, и часто ассоциируется с высоким риском когнитивных нарушений и сердечно-сосудистых осложнений [12]. Одним из важных показателей жесткости сосудов служит повышение СРПВ. Согласно Европейским рекомендациями по АГ [13], риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает линейно по мере увеличения СРПВ. Результаты нашего исследования показали, что СРПВ у пациентов с АГ обеих групп была статистически значимо выше нормы. Клиническая значимость СРПВ убедительно доказана J. Blacher и соавт. в когортном исследовании пациентов с АГ. В данной работе продемонстрировано, что СРПВ является более значимым маркером развития сердечно-сосудистых осложнений, чем концентрация креатинина в крови, степень гипертрофии левого желудочка и дислипидемия [14]. В известном исследовании P. Boutouyrie и соавт. с участием 1045 пациентов было доказано, что СРПВ у лиц, страдающих АГ, является

значимым и независимым предиктором возникновения первичных коронарных событий. Увеличение СРПВ также является одним из критериев синдрома раннего сосудистого старения (EVA-синдром). Концепция сосудистого возраста является, по сути, возрождением идеи о том, что «человек стар настолько, насколько стары его артерии» [15].

Общеизвестно, что сосудистая стенка претерпевает возрастные структурные изменения в виде фиброзно-склеротического утолщения КИМ, увеличения экстрацеллюлярного матрикса и количества гладкомышечных клеток. При старении происходит утолщение стенок аорты за счет интимы даже в отсутствии выраженных атеросклеротических изменений по данным аутопсии. В возрастном диапазоне 20-90 лет толщина КИМ утраивается, уменьшая при этом просвет артерий [16]. При наличии известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний степень утолщения КИМ нарастает, что мы и наблюдали в ходе нашего исследования. Отсутствие значимых различий между группами НАГ и КАГ в толщине КИМ и СРПВ может свидетельствовать о том, что ремоделирование сосудистой стенки при АГ является довольно длительным процессом [17], требующим долгого и интенсивного воздействия для остановки его дальнейшего прогрессирования.

Участие микроциркуляции в развитии и стабилизации АГ продемонстрировано в множестве исследований [16]. Достаточно напомнить, что общее периферическое сосудистое сопротивление более чем на 70% форми-

руется в микрососудистом русле, а именно – на уровне мелких артериол и прекапиллярных сфинктеров. Анализ параметров базального кровотока выявил снижение ПМ у пациентов с НАГ в сравнении со второй группой. Общеизвестно, что амплитуда эндотелиальных колебаний связана с продукцией эндотелиоцитами эндотелиального фактора релаксации сосудов, опосредующего свое действие через оксид азота (NO) [19]. Можно полагать, что снижение вклада эндотелия в регуляцию кровотока ($A_{\text{max}}/3\sigma \cdot 100\%$) свидетельствует об эндотелиальной дисфункции на фоне нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации [20].

Результаты нашего исследования также показали, что у пациентов с НАГ плазменный уровень АДМА, являющегося сильным конкурентным ингибитором NO-синтазы и медиатором развития эндотелиальной дисфункции, статистически значимо выше, чем у пациентов с контролируемым течением заболевания. Возможность использования уровня АДМА как раннего маркера атеросклеротического процесса была продемонстрирована в одном из исследований 202 здоровых лиц в возрасте от 45 до 70 лет. У 80 из них был выявлен субклинический каротидный атеросклероз, и данная подгруппа характеризовалась более высоким уровнем АДМА. Более того, у лиц с обнаруженными атеросклеротическими изменениями каротидных артерий уровень АДМА коррелировал с толщиной КИМ [21]. Наши данные оказались достаточно близкими к результатам приведенных выше авторов.

Ограничения исследования: следует отметить, что некоторые особенности нашего исследования могут повлиять на интерпретацию результатов. В частности,

это касается особенностей выборки пациентов (различие численности, разнородный характер терапии в группе КАГ), а также методов оценки структурно-функциональных нарушений сосудов. Такие более информативные методы, как периферическая артериальная тонометрия или оценка постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий с применением ультразвукового исследования (для оценки функции эндотелия) [22], а также объемной сфигмометрии (для оценки СРПВ, лодыжечно-плечевого индекса) [23] оказались недоступными в данной работе.

Заключение

Результаты нашего исследования могут свидетельствовать о том, что улучшение эндотелиальной функции (процессы эндотелий-зависимой вазодилатации и уровня АДМА) может быть связано с проводимой регулярной антигипертензивной терапией в группе КАГ. При этом улучшение функционального компонента наступает быстрее коррекции структурных изменений, отражающих процессы ремоделирования сосудистой стенки (увеличение толщины КИМ, СРПВ). Изучение взаимосвязи динамики структурно-функциональных характеристик сосудов (как крупных, так и микроциркуляторного русла) и наличия и характера антигипертензивной терапии является предметом наших дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Bojcov S.A., Balanova Y.A., Sha'anova S.A., et al. Hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on research materials of the ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [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-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Karpov Y.A., Deev A.D. Uncontrolled arterial hypertension – new opportunities in solving the problem of increasing the effectiveness of treatment. Kardiologiya. 2012;2:29-35 (In Russ.) [Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012;2:29-35].
- Podzolkov V.I., Osadchiy K.K. Refractory arterial hypertension – new opportunities in solving the problem of increasing the effectiveness of treatment. In: Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: MIA; 2016. P.170-202 (In Russ.) [Подзолков В.И., Осадчий К.К. Рефрактерная артериальная гипертензия. В: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА; 2016. С.296-320].
- Morisy D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007.
- Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCDRisk). Lancet. 2017;389:37-55. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- Feihl F., Liaudet L., Levy B.I., Waeber B. Hypertension and microvascular remodeling. Cardiovasc Res. 2008;78:274-85. DOI:10.1093/cvr/cvn022.
- Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine. Annals of Clinical Biochemistry. 2010;47(17):28-9. DOI:10.1258/acb.2009.009196.
- Sibal L., Agarwal S.C., Home P.D., et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. Current Cardiology Reviews. 2010;6(2):82-90. DOI:10.2174/157340310791162659.
- Poreba R., Gac P., Poreba M., et al. Left ventricular diastolic dysfunction and plasma asymmetric dimethylarginine concentration in persons with essential hypertension. Archives of Medical Science. 2015;11(3):521-9. DOI:10.5114/aoms.2015.52354.
- Lekakis J., Abraham P., Balbarini A., et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18(6):775-89. DOI:10.1177/1741826711398179.
- Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems. Moscow: Lenand; 2016 (In Russ.) [Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. М.: Ленанд; 2016].
- Hashimoto J. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2009;3:367-78. DOI:10.1177/1753944709338942.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Blacher J., Asmar R., Djane S. Aortic pulse velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension. 1999;33:1111-7. DOI:10.1161/01.HYP.33.5.1111.
- Troickaya E.A., Vel'makin S.V., Kobalava Z.D. The concept of vascular age: a new tool for assessing cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya. 2017;23(2):160-71 (In Russ.) [Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная Гипертензия. 2017;23(2):160-71]. DOI:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

16. O'Rourke M. F. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *Cardiol.* 2007;50:1-13. DOI:10.1016/j.jacc.2006.12.050.
17. Renna N.F., de Las Heras N., Miatello R.M. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens.* 2013;2013:808353. DOI:10.1155/2013/808353.
18. Makolkin V.I. Microcirculation in Cardiology. Moscow: Vizart; 2004. Russian (Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт; 2004).
19. Abramovich S.G., Mashanskaya A.V. Laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculation in healthy people and patients with arterial hypertension. *Siberian Medical Journal.* 2010;1:57-9 (In Russ.) [Абрамович С.Г., Машанская А.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. Сибирский Медицинский Журнал. 2010;1:57-9].
20. Podzolkov V.I. Arterial Hypertension. Moscow: MIA; 2016 (In Russ.) [Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА; 2016].
21. Riccioni G., Bucciarelli V., Scotti L., et al. Relationship between asymmetric dimethylarginine and asymptomatic carotid atherosclerosis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2010;24(3):351-8. DOI:10.1016/S0939-4753(09)70102-4.
22. Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):733-42 (In Russ.) [Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):733-42. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
23. Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The Potential of the Volumetric Sphygmography for the Diagnosis of Impaired Arterial Stiffness in Patients with Uncomplicated Arterial Hypertension and Its Possibilities for Evaluation of the Antihypertensive Therapy Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):646-53. (In Russ.) [Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Возможности метода объемной сфигмографии для выявления поражения сосудов у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):646-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-646-653.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Anna E. Bragina – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Dinara U. Natkina – Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Tatiana A. Safronova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Natya N. Nebieridze – Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Elizaveta V. Podshibyakina – Student, Sechenov University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

Брагина Анна Евгеньевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

Наткина Динара Умарбековна – соискатель, кафедра

факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

Сафронова Татьяна Аркадьевна – к.м.н., доцент, кафедра

факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

Небиеридзе Натия Нугзаровна – аспирант, кафедра

факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

Подшибякина Елизавета Викторовна – студентка,

Сеченовский Университет