

Железняк Е.И., Кастанаян А.А., Хагуш А.К., Карташова Е.А., Мирзоян Е.С., Демидова А.А.

## **Сравнительная характеристика влияния показателей центрального давления, ремоделирования левого желудочка и сосудов на развитие нарушений диастолической функции сердца у пожилых людей с артериальной гипертензией**

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Zheleznyak E.I., Kastanajan A.A., Hagush A.K., Kartashova E.A., Mirzozjan E.S., Demidova A.A.

## **Comparative characteristic of impact indicators of the central pressure, left ventricular and vascular remodeling on the development of cardiac diastolic function in the elderly with hypertension**

### **Резюме**

У 76 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) изучена роль центрального давления в аорте и ремоделирования сосудов в патогенезе диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) в пожилом возрасте с началом АГ до 65 лет и старше. Установлено, что при развитии АГ до 65 лет наибольшее влияние на формирование ДДЛЖ 1 типа оказывают концентрическая гипертрофия камер сердца, повышение центрального систолического и диастолического АД в аорте, повышение жесткости стенки периферических артерий. При развитии АГ в возрасте старше 65 лет наибольшее влияние на формирование ДДЛЖ 1 типа имеют концентрическое ремоделирование камер сердца, высокий биологический возраст артерий, повышение жесткости сосудистой стенки. У больных АГ риск развития ДДЛЖ 1 типа возрастает при превышении длительности АГ шести лет, возраста начала АГ старше 67 лет, биологического возраста артерий более 75 лет, центрального систолического АД в аорте более 162 мм рт.ст.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диастолическая функция сердца, ремоделирование, жесткость сосудистой стенки, биологический возраст сосудов

### **Summary**

From 76 patients with arterial hypertension (AH) examined the role of the central pressure in the aorta and vascular remodeling in the pathogenesis of left ventricular diastolic dysfunction (DDLJ) in old age with the beginning of AH up to 65 years of age or older. It is ascertained that when the development of AH to 65 years, the greatest influence on the formation of DDLV type 1 have a concentric hypertrophy of the heart chambers, enhancing the Central systolic and diastolic BP in the aorta, increasing the rigidity of the wall of the peripheral arteries. AH development over the age of 65 years, the greatest influence on the formation of DDLV type 1 have a concentric remodeling of the heart chambers, high biological age the arteries, increasing the rigidity of the vascular wall. Hypertension patients at risk of developing DDLV type 1 increases with duration is exceeded, the AH six years age over 67 years of AH biological age the arteries more than 75 years, systolic BP in the aorta more 162 mm Hg.

**Key words:** arterial hypertension, cardiac diastolic function, remodeling, vascular wall stiffness, the biological age of vessels

### **Введение**

В области геронтологии в последнее десятилетие сформировалась концепция раннего старения сосудов или так называемый Early Vascular Aging — EVA-синдром, связанный в первую очередь с развитием атеросклероза и сопутствующей ему артериальной гипертензии (АГ)

[8]. Это привело к повышенному вниманию к изучению сердечного и сосудистого ремоделирования у пожилых людей и его связи с параметрами АД. Несомненно, появление АГ сопровождается ранними структурно-функциональными изменениями в артериях, ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), что было доказано многочислен-

ными крупномасштабными клиническими исследованиями [5,7]. Однако, до сих пор остаются неясными вопросы причинно-следственной связи между структурными изменениями миокарда, сосудистой стенки у пожилых людей на фоне длительного анамнеза АГ. Безусловно, старение является основным определяющим фактором ригидности артерий и изменения распространения пульсовой волны, которые в некоторой степени определяют уровни центрального давления в аорте (ЦАД) и могут сказаться на формировании диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) [1,2]. В настоящий момент в научной литературе присутствует дефицит сведений о связи ригидности сосудистой стенки с другими показателями сердечно-сосудистого ремоделирования, в частности, с параметрами диастолической функции ЛЖ при АГ. Кроме того, остается неизученным вопрос о влиянии обратимых изменений сосудистого ремоделирования на перестройку диастолической функции ЛЖ в отдаленном проспективном периоде.

*Целью* исследования явилось изучить роль центрального давления в аорте и ремоделирования сосудов в патогенезе диастолической дисфункции левого желудочка в пожилом возрасте с началом АГ до 65 лет и старше.

## Материалы и методы

В исследование было включено 76 пациентов с АГ продолжительно-стью не менее 5 лет и началом заболевания до и после 65 лет (мужчин - 41, женщин - 35, средний возраст - 72,4±3,4 года). Критериями включения больных в исследование явились: наличие артериальной гипертензии с АД >160/100 мм рт.ст. на фоне отсутствия непрерывного антигипертензивного лечения, возраст больных старше 65 лет, продолжительность АГ более 5 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании и проведение самоконтроля АД.

Критериями исключения были следующими: наличие клинических признаков ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности III–IV функциональных классов, клинически выраженного атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета и тяжелой сопутствующей патологии. Средняя продолжительность заболевания определялась на основании документально подтвержденных данных анамнеза и составила 7,4±0,8 лет и варьировала от 5 до 16 лет. Отягощенная наследственность по АГ была отмечена у всех пациентов.

Все пациенты были разделены на две группы: 1 группу исследуемых составили 40 человек с началом АГ в возрасте до 65 лет (женщин - 19, мужчин - 21, средний возраст - 71,3±1,5 лет), 2 группу - 36 пациентов с дебютом АГ после 65 лет (женщин - 18, мужчин - 18, средний возраст - 73,5±1,8 лет). Средний возраст, в котором впервые была выявлена АГ, в 1 группе составил 61,9±1,8 лет, во 2-ой - 69,3±2,0 лет.

Средняя продолжительность заболевания в 1 и во 2 группах была 7,7±1,3 лет и 6,5±1,7 лет, соответственно ( $p=0,08$ ). Модальный класс, включающий наибольшее количество больных, в 1 и 2 группах соответствовал продолжительности заболевания от 5 до 8 лет.

В 1 группе средняя степень АГ была 2,6±0,3, а во 2 группе - 2,8±0,2. При включении в исследование все пациенты принимали гипотензивные препараты ситуационно.

Для определения показателей центрального давления в аорте и давления на плечевой артерии использовался аппарат суточного мониторинга АД BP Lab МнСДП-2 и программное обеспечение Vasotens (г. Нижний Новгород). Определялись величины систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) среднесуточные, в дневные и ночные часы; вариабельность САД, ДАД, а также скорость утреннего подъема АД. Также оценивались среднесуточные показатели центрального аортального давления. Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Philips HD 11 по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. По данным трансмитрального кровотока определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А), соотношение вышеуказанных параметров, время замедления кровотока в раннюю фазу диастолы (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT). При оценке ремоделирования камер сердца анализировали величины индекса массы миокарда (ИММ), относительной толщины стенок ЛЖ (2Т/ДД). Для определения основных показателей жесткости сосудистой стенки использовался сфигмоманометр VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония), с помощью которого вычисляли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R-CAVI и L-CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ABI) и биологический возраст артерий [4]. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании с соблюдением всех правил Хельсинкской декларации.

Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 10.0». Результаты представляли в виде среднего значения (M) ± стандартная ошибка средней величины (m). Использовали методы описательной статистики, корреляционного анализа, ROC-анализа. Достоверность различий оценивали по непараметрическому тесту Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

По данным СМАД у пациентов 1 группы исходное АД в среднем со-ставляло 162,7±2,9/102,4±2,6 (минимальное САД 150 мм рт.ст., минимальное ДАД - 92 мм рт.ст.; максимальное САД 179 мм рт.ст., максимальное ДАД 111 мм рт.ст.). У больных 2 группы среднее величина АД была 161,8±2,6/103,4±2,3 (минимальное САД 151 мм рт.ст., минимальное ДАД - 92 мм рт.ст.; максимальное САД 181 мм рт.ст., максимальное ДАД 112 мм рт.ст.). Средние значения САД за день и ночь составляли, соответственно, 168,9±7,1 мм рт.ст. и 156,2±9,8 мм рт.ст. в 1 группе и 162,3±11,2 мм рт.ст. и 153±10,8 мм рт.ст. во 2 группе. Средние значения ДАД за день и ночь соответствовали 97,4±4,9 мм рт.ст. и 82,1±3,5 мм рт.ст. в 1 группе

и  $95,2 \pm 5,6$  мм рт.ст. и  $80,8 \pm 4,1$  мм рт.ст. во 2 группе.

Вариабельность среднесуточного САД у больных 1 и 2 групп составила  $15,1 \pm 0,9$  мм рт. ст. и  $16,8 \pm 1,0$  мм рт. ст., среднесуточного ДАД -  $14,4 \pm 0,8$  мм рт. ст. и  $12,6 \pm 0,7$  мм рт. ст., соответственно. У большинства больных были выявлены значительная скорость утреннего повышения АД. Скорость утреннего подъема по САД в 1 и 2 группах составила  $37 \pm 5,9$  мм рт.ст./час и  $42 \pm 8,1$  мм рт.ст./час, а по ДАД -  $33,4 \pm 4,7$  мм рт.ст/час и  $35,9 \pm 4,7$  мм рт.ст/час, соответственно.

Таким образом, исходно у обследованных больных АГ отмечалась повышенная нагрузка давлением на сердце и сосуды. Параметры суточного профиля АД не отличались между двумя группами за исключением вариабельности САД и ДАД, статистически значимое повышение которого установлено во 2 группе пациентов по сравнению с 1 группой.

По результатам проведенного исследования проводилась оценка характера ремоделирования ЛЖ. Исходно у наблюдаемых больных изменялась геометрическая форма ЛЖ: концентрическая гипертрофия в 1 и 2 группах наблюдалась у 17 (42,5%) и у 8 (22,2%) пациентов ( $p=0,05$ ), эксцентрическая гипертрофия у 11 (27,5%) и 6 (16,7%) ( $p=0,26$ ), концентрическое ремоделирование у 12 (30%) и 22 (61,1%) больных ( $p=0,007$ ). Концентрическое ремоделирование сердца достоверно чаще встречалось у больных 2 группы ( $p=0,007$ ).

У 20 (50%) пациентов 1 группы и 26 (72,2%) больных 2 группы была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) 1 типа с замедленным расслаблением, которая свидетельствовала об имеющихся нарушениях миокардиальных, биохимических и биомеханических процессов, происходящих в диастолу, и определяющая потенциальную способность сердца к диастолическому наполнению. В 1 группе ДДЛЖ 1 типа сочеталась с концентрической гипертрофией ЛЖ у 9 (45%), эксцентрической гипертрофией - у 5 (25%) и концентрическим ремоделированием - у 6 (30%) пациентов от всех наблюдений ДДЛЖ 1 типа в группе. Во 2 группе ДДЛЖ 1 типа сочеталась с концентрической гипертрофией ЛЖ у 5 (19,2%), эксцентрической гипертрофией - у 2 (7,7%) и концентрическим ремоделированием - у 19 (73,1%) пациентов. Сочетание ДДЛЖ 1 типа и концентрического ремоделирования сердца у больных 2 группы встречалось чаще ( $p=0,004$ ).

В аорте среднесуточные величины САД в 1 и 2 группах соответствовали  $165,7 \pm 3,4$  мм рт.ст. и  $174,3 \pm 3,7$  мм рт.ст. ( $p=0,02$ ), а ДАД -  $103,5 \pm 2,9$  мм рт.ст. и  $117,3 \pm 2,7$  мм рт.ст. ( $p=0,01$ ). Параметры центрального давления во 2 группе были выше, что может быть связано с высоким периферическим сопротивлением артерий. Повышение жесткости сосудистой стенки наряду с ее утолщением при АГ способствует повышению периферического сосудистого сопротивления и вазоконстрикции. Как известно, вазоконстрикция сопровождается повышением центрального АД и конечно-диастолического объема ЛЖ [3]. В результате уменьшается доля раннего диастолического наполнения ЛЖ ввиду снижения градиента давле-

ния между левым предсердием и ЛЖ, возрастает вклад систолы предсердий в наполнение ЛЖ, что отражается снижением Е/А. При повышении жесткости сосудистой стенки отраженная волна от артерий к сердцу снижает свою скорость и амплитуду [6]. Слаженность в деятельности сердца и эластических сосудов чрезвычайно важна для работы сердечного насоса. Основное физиологическое свойство аорты как активного амортизатора кинетической деятельности сердца в условиях сохраненной податливости и растяжимости минимизирует работу сердца и, напротив, повышенная жесткость аорты, увеличивая постнагрузку и, следовательно, метаболические затраты, выступает существенным фактором развития гипертрофии левого желудочка [9]. Высокая постнагрузка, с одной стороны, приводит к усилению систолического напряжения миокарда, но, с другой, за счет высокого конечно-диастолического объема, способствует ограничению раннего наполнения желудочков кровью ввиду снижения градиента давления между левым предсердием и ЛЖ. Это приводит к замедлению раннего наполнения желудочков кровью [3].

В фазу диастолы эластическая отдача центральных артерий детерминирует уровень коронарного кровообращения - утрата эластических свойств крупных артерий нарушает перфузию миокарда. Таким образом, сохраненная эластичность крупных артерий, с одной стороны, уменьшает работу сердца, а с другой, - обеспечивает достаточный уровень коронарного кровотока в диастолу. Таким образом, удлинение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ при повышении жесткости сосудистой стенки можно объяснить посредством влияния реологии сосудистой системы на кровоснабжение миокарда в диастолу [9].

Показатели, характеризующие состояние сосудистой стенки и не связанные с нагрузкой давлением, представлены в таблице 1.

У больных 2 группы значения САVI как основного показателя жесткости стенки магистральных артерий справа и слева превышали как верхнюю границу нормы (9 м/с), так и аналогичный показатель пациентов 1 группы ( $p<0,05$ ). Справа у пациентов обеих групп величины АВИ были повышены относительно верхней границы нормы (0,9) с отсутствием межгрупповых различий. Слева во 2 группе среднее значение АВИ соответствовало верхней границе нормы. Неизменные или незначительно повышенные значения АВИ отражали отсутствие диагностически значимой окклюзии сосудов нижних конечностей, что совпадало и с отсутствием клинических проявлений поражения сосудов нижних конечностей. По результатам сравнительного анализа среднего паспортного и биологического возраста артерий в 1 группе наблюдалось повышение возраста артерий на 7,7% ( $p=0,01$ ), а во 2 группе - на 14,2% ( $p=0,005$ ). Несоответствие паспортного возраста больных и биологического возраста артерий (пожилой и старческий возрастной период) наблюдалось в 1 группе у 16 (40%), а во 2 группе у 24 (66,7%) больных ( $p=0,02$ ).

Таблица 1. Параметры жесткости сосудистой стенки у больных клинических групп

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=36)	p*
R – САVI, м/с	8,7 ± 0,2	9,6 ± 0,3	0,047
L – САVI, м/с	8,1 ± 0,3	9,5 ± 0,4	0,049
R – АВI	1,0 ± 0,6	1,1 ± 0,4	0,99
L – АВI	0,8 ± 0,8	0,9 ± 0,6	0,98
Биологический возраст артерий (лет)	76,8 ± 2,4	88,5 ± 2,7	0,034

Примечание: p\* – доверительная вероятность различий между группами с использованием критерия Манна-Уитни

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа по Спирмену связи с развитием ДДЛЖ 1 типа у больных 1 и 2 групп

Наличие признака	1 группа (n=40)		2 группа (n=36)	
	R	p	R	p
Концентрическая гипертрофия камер сердца	0,47	<0,001	0,18	>0,05
Эксцентрическая гипертрофия камер сердца	0,13	>0,05	0,09	>0,05
Концентрическое ремоделирование камер сердца	0,21	<0,05	0,57	<0,001
Повышенное значение вариабельности САД	0,28	<0,05	0,35	<0,001
Повышенное значение вариабельности ДАД	0,11	>0,05	0,25	<0,01
Повышенная скорость утреннего подъема САД	0,14	>0,05	0,19	<0,05
Повышенная скорость утреннего подъема ДАД	0,08	>0,05	0,11	>0,05
Повышение центрального САД в аорте	0,44	<0,001	0,27	<0,01
Повышение центрального ДАД в аорте	0,36	<0,001	0,18	>0,05
Повышение САVI	0,34	<0,001	0,51	<0,001
Несоответствие паспортного возраста пациентов и биологического возраста артерий	0,23	<0,05	0,54	<0,001

Таблица 3. Результаты ROC анализа дифференциально разделительных уровней показателей для прогноза развития ДДЛЖ 1 типа у больных АГ

Показатели	Точка cut-off	Площадь под ROC-кривой (AUC)	z statistic (p)
Длительность АГ, годы	Более 6	0,753±0,0468	5,2 (p=0,0001)
Возраст начала АГ, годы	Более 67	0,894±0,0329	5,0 (p<0,001)
Биологический возраст артерий, годы	Более 75	0,703±0,0298	4,37 (p=0,002)
Центральное САД в аорте, мм рт.ст.	Более 162	0,687±0,0237	5,6 (p<0,001)

Таблица 4. Соотношение диагностической чувствительности и специфичности признаков в отношении развития ДДЛЖ 1 типа у больных АГ

Признак	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность
Длительность АГ >6 лет	79	74
Возраст начала АГ >67 лет	72	85
Биологический возраст артерий >75 лет	75	71
Центральное САД в аорте >162 мм рт.ст.	68	70

На следующем этапе наличие или отсутствие ДДЛЖ 1 типа, различных типов ремоделирования камер сердца, начало АГ после 65 лет, повышенной вариабельности САД и ДАД за сутки, скорости утреннего подъема давления, повышения центрального АД в аорте, превышения показателя жесткости стенки магистральных артерий САVI ранжировали как 1 (наличие) и 0 (отсутствие) и проводили корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Спирмена (R) (табл.2).

Таким образом, в 1 группе при развитии АГ в возрасте до 65 лет наибольшее влияние на формирование ДДЛЖ 1 типа оказывали такие факторы как концентрическая гипертрофия камер сердца (R=0,47, p<0,001), повышение центрального САД (R=0,44, p<0,001) и ДАД (R=0,36, p<0,001) в аорте, повышение САVI как маркера жесткости стенки периферических артерий (R=0,34, p<0,001). Во 2 группе при развитии АГ в возрасте старше 65 лет наибольшее влияние на формирование ДДЛЖ

1 типа имели концентрическое ремоделирование камер сердца ( $R=0,57$ ,  $p<0,001$ ), несоответствие паспортного возраста пациентов и биологического возраста артерий ( $R=0,54$ ,  $p<0,001$ ), повышение САVI ( $R=0,51$ ,  $p<0,001$ ). Причем, во 2 группе теснота связи между развитием ДДЛЖ 1 типа и сосудистыми факторами была выше, чем в 1 группе. Следовательно, наряду с ремоделированием сердца у больных при позднем начале АГ возрастает роль «сосудистого» вклада в развитие нарушений диастолической функции сердца. У пациентов 1 группы одно из ведущих мест по влиянию на формирование ДДЛЖ 1 типа имеет повышение центрального давления в аорте.

Далее по результатам ROC анализа были определены дифференциально разделительные точки (cut-off) для длительности АГ, возраста начала АГ, биологического возраста артерий, центрального давления в аорте, при достижении которых риск развития ДДЛЖ 1 типа возрастает (табл.3).

У больных АГ риск развития ДДЛЖ 1 типа возрастал при превышении длительности АГ более 6 лет, возраста начала АГ более 67 лет, биологического возраста артерий более 75 лет, центрального САД в аорте более 162 мм рт.ст. с диагностической чувствительностью и специфичностью, представленной в таблице 4. Высокие значения площади под ROC-кривыми, диагностической чувствительности и специфичности подтверждали выраженную предикторную значимость признаков.

Таким образом, вклад ремоделирования сердца и артериальной сосудистой стенки, центрального давления в аорте в формирование ДДЛЖ различен в зависимости от возраста начала АГ. Длительность АГ имеет самостоятельную предикторную значимость для нарушения диастолической функции сердца.

## Выводы

1. При развитии АГ до 65 лет наибольшее влияние на формирование ДДЛЖ 1 типа оказывают концентри-

ческая гипертрофия камер сердца, повышение центрального САД и ДАД в аорте, повышение САVI как маркера жесткости стенки периферических артерий.

2. При развитии АГ в возрасте старше 65 лет наибольшее влияние на формирование ДДЛЖ 1 типа имеют концентрическое ремоделирование камер сердца, высокий биологический возраст артерий, повышение жесткости сосудистой стенки.

3. У больных АГ риск развития ДДЛЖ 1 типа возрастает при пре-вышении длительности АГ 6 лет, возраста начала АГ старше 67 лет, биологического возраста артерий более 75 лет, центрального САД в аорте более 162 мм рт.ст.■

**Железняк Е.И.** - ассистент кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. **Кастанаян А.А.** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. **Хагуш А.К.** - аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. **Карташова Е.А.** - к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. **Мирзоян Е.С.** - заместитель декана лечебного факультета ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. **Демидова А.А.** - к.м.н., доцент кафедры медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку – Железняк Е.И., г.Ростов-на-Дону. 344022 г.Ростов-на-Дону пер. Нахичеванский 29. Тел. +79381330404 E-mail: tazhel@mail.ru

## Литература:

1. Иванов С. В., Рябиков А. Н., Малютина С. К. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией. // *Бюллетень СО РАМН.* -2008. -№3 (131). -С.9-12.
2. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. // *Consilium Medicum.* -2009. -№11 (10). -С.42-47.
3. Малов Ю.С. Диастолическая сердечная недостаточность: вымысел или реальность? // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* -2014. -№1. -С.70-76.
4. Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов: монография. -Смоленск, 2012. -224 с.
5. Нечесова Т.А., Коробко Н.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // *Медицинские новости.* -2008. -№11. -С. 7-13.
6. Орлова Я.А. Жесткость артерий. как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС // *Терапевтический архив.* -2010. -Т.82, №1. -С.68-73.
7. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Российский кардиологический журнал.* -2012. -№3 (95). -С.1-28
8. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. // *Vasc Health Risk Manag.* -2008. -N4 (3). -P.547-552.
9. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.J. Prediction of cardiovascular events and all cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. // *Am Coll Cardiol.* -2010. -Vol.55 (13). -P.1318-1327.