

МОРДВИНОВА Е. В.¹, ОЩЕПКОВА Е. В.¹,
ФЕДОРОВИЧ А. А.^{1, 2}, РОГОЗА А. Н.¹

Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс,
121522, 3-я Черепковская улица д. 15А, Москва, Россия

² Институт медико-биологических проблем РАН,
123007, Хорошевское шоссе д. 76-А, Москва, Россия
e-mail: mordvinovaev@gmail.com

Реферат

Цель исследования: оценить функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи в зависимости от жесткости сосудистой стенки магистральных артерий у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени.

Обследовали 28 больных эссенциальной АГ I–II степени (21 женщина) в возрасте 43–59 лет. Всем больным проводили оценку состояния органов-мишеней АГ, объемную сфигмографию, лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) с амплитудно-частотным вейвлет-анализом и капилляроскопию. Больные были разделены на 2 группы по показателю CAVI, который отражает морфологическую жесткость магистральных артериальных сосудов.

Превышение возрастной нормы лодыжечно-плечевой СРПВ наблюдалось у 68 % больных АГ. При оценке признаков превышения возрастной нормы жесткости магистральных сосудов с помощью показателя CAVI изменения выявлены только в 32 % случаев. По данным ЛДФ и капилляроскопии, у пациентов с повышенной жесткостью магистральных артерий отмечается достоверное снижение дилататорного ответа микрососудов кожи на нейропептиды С-афферентных нервных окончаний, а другие показатели имеют недостоверные тенденции.

У большинства больных АГ I–II степени средней возрастной группы отмечаются высокие значения скорости распространения пульсовой волны, при этом при использовании показателя, исключающего влияние уровня АД (CAVI), только у 32 % больных показатель жесткости был повышен. Выявлена корреляция показателей жесткости (СРПВ и CAVI) с показателями ремоделирования миокарда и степенью атеросклеротического поражения ОСА. У пациентов с высоким показателем CAVI отмечаются недостоверная тенденция к снижению нейрогенного и миогенного компонентов тонуса прекапиллярных артериол кожи при базальной перфузии и снижение дилататорного ответа на нейропептиды системы ноцицепции.

Ключевые слова: микроциркуляция, жесткость сосудистой стенки, артериальная гипертензия.

Введение

В настоящее время скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в крупных эластических сосудах рассматривается как один из существенных прогностических факторов и независимых маркеров сердечно-сосудистого риска (ССР) [11]. Однако данный параметр в очень большой степени зависит от величины среднего артериального давления (АД), что наглядно продемонстрировано в работе G. F. Mitchel [36]. В качестве показателя, не зависящего от уровня АД, в последнее время все чаще используется сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), который позволяет оценивать жесткость сосудистой стенки, обусловленную больше ее морфологическими особенностями, чем величиной растягивающего давления [12].

В настоящее время возникновение изменений микроциркуляторного русла на фоне повышения АД не вызывает сомнений, выявлены факторы, ответственные за ремоделирование микрососудов при АГ. Для оценки функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла кожи, в частности,

резистивных прекапиллярных микрососудов, как основного звена формирования периферического сосудистого сопротивления используется метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования позволяет оценивать изолированно вклад каждого регуляторного механизма, принимающего участие в модуляции кровотока на уровне микрососудов [6]. Помимо метода ЛДФ, для оценки микроциркуляторного русла применяется капилляроскопия ногтевого ложа. Капилляры эпонихия за счет истончения кожи над корнем ногтя располагаются горизонтально, что позволяет исследовать их на всем протяжении, оценивать форму капилляров, их расположение, визуализировать отделы капилляра, оценивать скоростные характеристики, что невозможно в других участках покровного эпителия, так как капилляры располагаются относительно кожи под углом 90° [21].

В последнее время появились данные о повреждающем действии пульсовой волны на сосуды микро-

циркуляторного русла. Считается, что пульсовая волна, вследствие повышенной жесткости стенки крупных артерий и снижения их демпфирующей функции, распространяется на микрососуды и вызывает гипертрофию стенки и увеличение отраженной волны [2, 24–26, 38].

Однако исследований, позволяющих оценить связь изменений традиционных и новых показателей жесткости сосудистой стенки эластических сосудов и функционального состояния периферического микроциркуляторного русла, практически нет.

Цель работы: оценить функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи в зависимости от жесткости сосудистой стенки магистральных артерий у лиц средней возрастной группы с АГ I–II степени.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 28 больных эссенциальной АГ I–II степени (21 женщина) в возрасте от 43 до 59 лет ($53,1 \pm 3,9$ года), не получавших антигипертензивную терапию (период отмены антигипертензивной терапии у всех больных составил 10 дней). Длительность заболевания АГ не превышала 5 лет у всех больных. Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с критериями Рекомендаций Российского медицинского общества артериальной гипертонии. Средние цифры «клинического» АД составили: САД — $150,5 \pm 14,2$ мм рт. ст., ДАД — $93,0 \pm 6,7$ мм рт. ст.

Все больные прошли амбулаторное обследование в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ с целью верификации причины АГ по двухэтапной схеме обследования, и у всех, включенных в исследование, был установлен диагноз гипертонической болезни.

В исследование не включались больные со вторичными формами АГ, нарушениями ритма сердца, ишемической болезнью сердца, нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, заболеваниями артерий нижних конечностей, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной систем. Среди больных, включенных в исследование, 6 человек имели установленный диагноз «сахарный диабет 2 типа» (СД), в связи с чем они находились на терапии пероральными гипогликемическими препаратами. На момент обследования у всех больных был достигнут целевой уровень глюкозы крови (уровень $HbA1c < 7,0\%$).

Для оценки СРПВ и жесткости сосудистой стенки использовали аппарат «VaSera-1000» (*FukudaDenshi*, Япония), работающий по принципу объемной сфигмографии. В качестве показателя жесткости сосудистой стенки, не зависящего от уровня АД, использовали показатель CAVI, рассчитанный прибором автоматически [41]. Лодыжечно-плечевую скорость распространения пульсовой волны (лпСРПВ) рассчитывали по формуле: $лпСРПВ = 10(0,59 \cdot \text{рост (см)} + 14,7)/t_{ba}$, где t_{ba} — время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на лодыжке. При оценке параметров жесткости сосудистой стенки и

лпСРПВ применялась поправка на возраст, рекомендованная фирмой-изготовителем прибора. С этой целью «верхнее пороговое значение» для CAVI и лпСРПВ определяли как «среднее возрастное значение (M)+STD». Значения, превышающие этот показатель возрастной нормы, расценивались как признак повышенной жесткости сосудистой стенки.

Для оценки функционального состояния микрососудов кожи использовали одноканальный лазерный анализатор кровотока «ЛАКК-02» и блок «ЛАКК-ТЕСТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Прибор позволяет проводить оценку параметров периферического кровотока исходя из показателей отраженного лазерного света видимой красной области спектра (длина волны — 630 нм) в 1 мм³ кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования на уровне $+32,0 \pm 0,2$ °C, либо при изменении температуры в ходе проведения температурных проб. ЛДФ выполняли в стандартной точке на правом предплечье [6] в положении пациента лежа на спине, после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре $+23 \pm 1$ °C. За 5 мин до исследования (на 10-й мин периода адаптации) производили измерение АД и ЧСС на правой верхней конечности.

Оценивали уровень перфузии (M), среднеквадратичное отклонение (σ) и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Для амплитудно-частотного анализа использовали комплекснозначный вейвлет Морле. Амплитуды эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), веноулярного (Ав) и кардиального (Ас) ритмов оценивали по максимальным значениям спектра (A_{max}) в соответствующих частотных диапазонах (0,009–1,6 Гц) [20, 44].

Оценку состояния микроциркуляторного кровотока осуществляли по описанной методике [14] в следующем объеме и последовательности: 1) базальная перфузия; 2) дыхательная проба (ДП); 3) проба с венозной окклюзией (ВО); 4) тепловая проба (ТП); 5) электростимуляционная проба (ЭП); 6) проба с пятиминутной артериальной окклюзией (ОП).

Начинали с регистрации исходных параметров перфузии в течение 6 мин, после чего проводили функциональные пробы. При выполнении констрикторных проб (ДП и ВО) степень констрикторного ответа (ΔM) рассчитывали по следующей формуле: $\Delta M = (M_{\text{баз}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{баз}} \cdot 100\%$, где $M_{\text{баз}}$ — средний уровень перфузии до стимула; $M_{\text{мин}}$ — минимальный уровень перфузии на высоте пробы.

После записи исходных параметров микроциркуляции в течение 1 мин, для выполнения ДП испытуемого просили задержать дыхание на 15 с на высоте вдоха, затем пробу повторяли после 1–2-минутного периода отдыха. Результат оценивали по пробе с максимальным уровнем снижения перфузии.

Для выполнения пробы с ВО производили запись исходной перфузии в течение 1 мин, затем нагнетали воздух в манжету тонометра, расположенного на плече испытуемого до 40–45 мм рт. ст. на 1 мин, после декомпрессии в течение 4 мин регистрировали восстановление кровотока.

После выполнения констрикторных проб переходили к

дили к выполнению дилататорных. При выполнении дилататорных проб (ТП, ЭП, ОП) максимальный прирост перфузии (ΔM) рассчитывали по формуле: $\Delta M = M_{\text{макс}} / M_{\text{баз}} \cdot 100 \%$, где $M_{\text{баз}}$ — средний уровень перфузии до стимула; $M_{\text{макс}}$ — максимальный уровень перфузии при проведении пробы. $M_{\text{макс}}$ рассчитывали как средний уровень перфузии на протяжении 3–5 кардиоциклов. Для выполнения ТП после регистрации исходного кровотока ступенчато повышали локальную температуру под датчиком на предплечье до $+42^\circ\text{C}$ с помощью термостата со скоростью $4^\circ\text{C}/\text{мин}$, далее в течение 1,5 мин поддерживали заданную температуру и затем быстро (в течение 10 секунд) возвращались к исходным значениям температуры ($+32^\circ\text{C}$), восстановление перфузии регистрировали на протяжении 7 мин.

ЭП проводилась на другом участке кожи предплечья. Датчик перемещали на 10–15 см проксимальнее исходной точки по наружной поверхности предплечья (ориентировочно граница $\text{ср}/3$ и $\text{в}/3$ предплечья). В течение 1 мин проводили запись исходной перфузии, а затем на протяжении 1 мин проводили электростимуляцию (сила тока — 0,5 мА, частота — 2 Гц, длительность импульса — 0,5 мс) и регистрировали характер кровотока в течение 6 мин после окончания воздействия.

Для выполнения пробы с АО проводили смену датчика и области исследования. Датчик устанавливали по наружной поверхности предплечья на 5–8 см проксимальнее стандартной точки (ориентировочно середина предплечья), производили запись исходной перфузии в течение 1 мин, затем быстро нагнетали давление в манжете тонометра, расположенного на плече, до значений, превышающих систолическое АД испытуемого на 50–60 мм рт. ст., на 5 мин и после быстрой декомпрессии регистрировали характер восстановления перфузии.

Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа проводилась с использованием прибора КК 4-01 («ЦАВ», Россия, регистрационное удостоверение № ФС 022, а 2005/1494-05). Оценивали плотность капиллярной сети (ПКС), размер перикапиллярной зоны (ПЗ), диаметр артериального (АО) и венозного (ВО) отделов капилляров по описанному протоколу [41]. Скорость кровотока (мкм/с) в артериальном и венозном отделах капилляра определяли при большом ($\times 530$) увеличении. Расчет скорости капиллярного кровотока проводился в автоматическом режиме, рассчитывали среднюю скорость кровотока в артериальном (АО $V_{\text{ср}}$) и венозном (ВО $V_{\text{ср}}$) отделах капилляров.

Всем больным проводили общеклиническое обследование. Для оценки поражения органов-мишеней (ПОМ) проводили ЭхоКГ-исследование, оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) и наличие атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях (ОСА), определяли уровень креатинина в крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень общего холестерина (ОХС) в крови.

Полученные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \text{STD}$). Для выявления корреляционных зависимостей исполь-

зовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Для определения различий между группами использовали критерий Mann–Whitney, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica v10.0» (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования

Жесткость сосудистой стенки. Среднегрупповые значения лпСРПВ составили $8,7 \pm 1,45$ м/с справа и $8,88 \pm 1,47$ м/с слева. Превышение возрастной нормы данного показателя наблюдалось у большинства (68 %) больных. Достоверной корреляции лпСРПВ с возрастом ($r=0,15$) и уровнем САД ($r=0,18$) и ДАД ($r=0,04$) не выявлено. Среднегрупповые значения САВИ составили $8,6 \pm 1,26$ справа, $7,7 \pm 1,13$ слева. При оценке признаков превышения возрастной нормы жесткости магистральных сосудов с помощью показателя САВИ изменения выявлены только в 32 % случаев. Выявлена достоверная корреляционная связь САВИ с возрастом ($r=0,41$, $p < 0,03$) и пульсовым АД (ПАД) ($r=0,38$, $p < 0,05$), что согласуется с данными Т. Okura [39]. В то же время корреляционная связь с показателями САД и ДАД не достигала достоверных значений ($p < 0,5$), корреляций с длительностью анамнеза АГ и уровнем ОХС выявлено не было ($r=0,03$ и $r=0,04$ соответственно, $p < 0,5$).

Выявлена корреляционная взаимосвязь САВИ и КДР (табл. 1), лпСРПВ с показателями ремоделирования миокарда (ИММЛЖ, КДР) и атеросклеротического поражения ОСА.

Для сопоставления изменений крупных сосудов и микроциркуляторного русла больные на первом этапе были разделены на две группы по параметру САВИ. Группы не различались по возрасту, уровню АД, ИМТ (табл. 2). В группу с нормальным уровнем жесткости сосудистой стенки вошли 19 больных ($52,1 \pm 4,1$ года), с высоким САВИ — 9 ($55,2 \pm 2,5$ года). Различия по показателям СРПВ и САВИ были достоверны, данные приведены в табл. 3.

При сопоставлении данных ЭхоКГ в этих группах выявлено достоверное увеличение КДР и ИММЛЖ у больных с высоким САВИ (табл. 4), показатель ТИМ в обеих группах был в пределах нормы, выраженность атеросклероза общих сонных артерий была сопоставима.

При анализе лабораторных показателей достоверных различий в уровне креатинина ($74,5 \pm 8,4$ против $74,4 \pm 15,8$ мкмоль/л, $p=0,7$), СКФ ($112,3 \pm 26,4$ против $114,7 \pm 28,1$ мл/мин, $p=0,4$) и уровне ОХС ($6,6 \pm 1,7$ против $6,0 \pm 1,0$ ммоль/л, $p=0,69$) в группах с нормальным и высоким САВИ не наблюдалось.

Показатели микроциркуляции. В ранее опубликованной работе отдела новых методов диагностики РКНПК [14] приведены данные исследования микроциркуляции кожи методом ЛДФ у здоровых лиц той же возрастной группы. При сравнении данных обследованной нами группы больных АГ с приведенной группой нормотоников [14] можно говорить о тенденции к повышению уровня базальной перфузии (M) и снижению дилататорного резерва в группе гипертоников по сравнению с группой здоровых лиц

Корреляционная связь CAVI, СРПВ с показателями ремоделирования миокарда и атеросклеротического изменения сосудов

Таблица 1

Параметр	г	р
CAVI		
КДР	0,41	<0,04
лпСРПВ		
ИММЛЖ	0,46	<0,02
КДР	0,45	<0,02
Степень стеноза ОСА	0,44	<0,02

Клиническая характеристика больных

Таблица 2

Параметры	CAVI — норма	CAVI — ↑↑↑	Mann–Whitney
Количество (ж/м)	14/5	7/2	
Возраст, лет	52,1±4,1	55,2±2,5	p=0,054
САД, мм рт. ст.	142,6±16,4	149,4±14,7	p=0,5
ДАД, мм рт. ст.	91,6±8,8	91,1±3,3	p=0,8
ПАД, мм рт. ст.	51,1±10,4	58,3±12,2	p=0,1
СрАД, мм рт. ст.	108,6±10,9	110,6±6,8	p=0,8
ЧСС, уд./мин	70,1±9,9	72,2±10,8	p=0,5
ИМТ, кг/м ²	33,3±7,1	30,5±4,2	p=0,6

Данные сфигмографии

Таблица 3

Параметр	CAVI — норма	CAVI — ↑↑↑	Mann–Whitney
CAVI-R	7,6±0,6	9,6±1,2	<0,001
CAVI-L	7,4±0,7	9,3±1,1	<0,001
СРПВ-П, м/с	15,0±1,4	17,4±3,7	=0,01
СРПВ-Л, м/с	14,7±1,3	17,1±3,1	=0,004

Данные ЭхоКГ и параметров структурных изменений ОСА

Таблица 4

Параметр	CAVI — норма	CAVI — ↑↑↑	Mann–Whitney
ТМЖП, см	0,92±0,15	0,93±0,10	p=0,9
ТЗЛЖ, см	1,03±0,13	1,04±0,15	p=0,2
КДР, см	4,7±0,3	5,1±0,3	p<0,01
ИММЛЖ, г/м ²	108,6±29,8	127,5±25,3	p<0,04
ТИМ, мм	0,66±0,1	0,76±0,2	p=0,5
Атеросклероз ОСА, %	29,2±5,5	31,7±10,3	p=0,8

Показатели базальной перфузии, констрикторной активности и дилататорного резерва в норме [14] и у больных АГ

Таблица 5

Параметры	Нормотоники [14]	Больные АГ
М, пф. ед.	4,37±2,03	5,57±2,0
ДП ↓ ΔМ, %	42,0±15,6	34,6±14,5
ВО ↓ ΔМ, %	49,4±11,6	41,9±16,6
ТП ↑ ΔМ, %	664,0±259,3	544,1±225,1
ЭП ↑ ΔМ, %	550,9±313,5	339,9±152,0
ОП ↑ ΔМ, %	415,3±141,5	366,8±135,9

Результаты базальной перфузии при нормальной и повышенной жесткости сосудистой стенки

Таблица 6

Параметр	CAVI — норма	CAVI — ↑↑↑	Mann–Whitney
М, пф. ед.	5,8±2,3	5,7±1,3	p=0,55
σ, пф. ед.	0,63±0,30	0,69±0,30	p=0,47
Эндотелиальный ритм — Аэ, пф. ед.	0,28±0,19	0,26±0,14	p=0,46
Нейрогенный ритм — Ан, пф. ед.	0,28±0,2	0,42±0,35	p=0,29
Миогенный ритм — Ам, пф. ед.	0,33±0,19	0,48±0,30	p=0,64
Венулярный ритм — Ав, пф. ед.	0,12±0,09	0,08±0,02	p=0,66
Кардиальный ритм — Ас, пф. ед.	0,17±0,07	0,23±0,13	p=0,1

Результаты констрикторных и дилататорных проб при нормальной и повышенной жесткости сосудистой стенки

Таблица 7

Параметр	CAVI — норма	CAVI — ↑↑↑	Mann–Whitney
ДП ↓ ΔМ, %	34,0±14,9	36,0±14,1	p=0,8
ВО ↓ ΔМ, %	41,6±17,1	42,4±16,4	p=0,8
ТП ↑ ΔМ, %	559,1±246,5	517,4±192,0	p=0,9
ЭП ↑ ΔМ, %	487,2±148,2	340,0±109,7	p<0,02
ОП ↑ ΔМ, %	381,3±145,2	331,6±112,0	p=0,5

Данные капилляроскопии

Таблица 8

Параметр	CAVI — норма	CAVI — ↑↑↑	Mann–Whitney
ПКС	8,1±1,6	7,9±1,6	p=0,7
ПЗ	108,0±27,2	109,4±16,8	p=0,9
АО	12,8±3,8	13,6±2,8	p=0,35
ВО	16,6±6,5	18,0±4,1	p=0,5
АО Vcp	376,7±178,6	309,9±61,9	p=0,9
ВО Vcp	354,7±154,9	304,2±186,8	p=0,2

при проведении функциональных проб (табл. 5).

В табл. 6 приведены данные, отражающие функциональное состояние микрососудистого русла, полученные при «базальном» состоянии перфузии. При анализе показателей звеньев модуляции микроциркуляции амплитуды нейрогенного ритма, связанного с симпатической адренергической активностью, и миогенного ритма, отражающего спонтанную сократительную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки, выявлены более высокие (н/д) значения, что может свидетельствовать об усилении модуляции кровотока со стороны данных механизмов регуляции и расцениваться как снижение тонуса [6].

Микроциркуляторные расстройства не всегда проявляются при оценке базальной перфузии. Для определения состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы микроциркуляции выполняли констрикторные и дилататорные функциональные пробы.

Результаты констрикторных (ДП и ВО) и дилататорных (ТП, ЭП, ОП) функциональных проб приведены в табл. 7. Из полученных данных видно, что и при активации симпатической системы во время

дыхательной пробы (ДП), и при венуло-артериальном констрикторном ответе (ВО) сосудосуживающая функция микрососудов по группам достоверно не различается. Дилататорный резерв имеет недостоверную тенденцию к снижению в группе с повышенной жесткостью при ТП и ОП, а в ответ на дилататорное действие нейропептидов (субстанция Р, КГРП и др.) способность микрососудистого русла воспринимать дополнительный объем крови снижена достоверно.

В табл. 8 приведены данные капилляроскопии. Плотность капиллярной сети (ПКС), скорость кровотока в венозном (ВО) и артериальном (АО) отделах, а также размер периваскулярной зоны в группах достоверно не отличались.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании оценивали состояние крупных магистральных сосудов методом объемной сфигмографии у пациентов, имеющих АГ и не получающих антигипертензивную терапию. Повышение уровня CAVI зарегистрировано у 32 % больных, схожие данные были получены в ранее проведенном исследовании [1], где у больных АГ в возрасте старше 60 лет отмечалось повышение CAVI в 25 % случаев.

Зарегистрированное повышение лпСРПВ у 68 % больных, по-видимому, связано с тем, что больные включались в исследование на фоне отмены антигипертензивной терапии и уровень АД у них был выше нормальных значений. И хотя стаж АГ был не очень большим, следует учесть плохую приверженность терапии, в результате чего на состояние сосудистой стенки отрицательное влияние оказало длительное воздействие неконтролируемого АД. Поскольку индекс САVI отражает жесткость сосудистой стенки, обусловленную ее морфологической перестройкой, можно констатировать, что среди пациентов, включенных в исследование, треть имели структурные изменения крупных магистральных сосудов. В обеих группах признаки каротидного атеросклероза были выражены одинаково, ТИМ не превышала нормальных значений. Согласно исследованию Т. Okura [39], у больных АГ выявлена корреляция между САVI и ТИМ, но не с выраженностью атеросклероза ОСА, а, по данным Н. Masugata [35], СРПВ коррелировала с атеросклерозом ОСА у пациентов с СД. В нашем исследовании лпСРПВ также коррелировала с атеросклерозом ОСА ($r=0,44$, $p<0,05$), несмотря на то, что только четверть больных имели в анамнезе СД. Корреляции САVI с атеросклеротическими изменениями ОСА и ТИМ выявлено не было.

Согласно полученным данным, ГЛЖ наблюдалась у 65 % больных, причем в группе с нормальными значениями САVI показатель ИММЛЖ был повышен у 68,5 % больных против 78 % в группе с высоким САVI. Также была выявлена положительная корреляционная связь САVI с КДР, что согласуется с ранее проведенными исследованиями К. Sakane [41], Н. В. Дроботя [3], которыми было доложено о том, что САVI коррелирует со степенью диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка у больных с сохранной систолической функцией, и в качестве параметров, характеризующих ДД, оценивались как трансмитральный кровоток, так и КДР. Учитывая тот факт, что при повышенной жесткости сосудов отраженная волна возвращается к корню аорты еще в систолу и это способствует развитию ГЛЖ и сердечной недостаточности, выявленные изменения представляются вполне закономерными.

Согласно современной концепции, изменение органов-мишеней при АГ (уплотнение аорты, изменение артерий среднего калибра, ГЛЖ) считаются вторичными; в первую очередь, возникает ремоделирование резистивных сосудов, изменения которых являются основой для хронизации гиперреактивности артериального русла, в результате их изменения закрепляется повышение АД [15]. М. L. Muijsan [38] с коллегами изучал взаимосвязь СРПВ и состояния сосудов диаметром 100–300 мкм, полученных при биопсии подкожной жировой клетчатки. Была выявлена корреляция между СРПВ и изменениями стенки резистивных артерий. В клинической практике проведение больных АГ биопсии представляется сложным, в связи с чем в настоящем исследовании для оценки состояния микроциркуляторного русла была выбрана неинвазивная методика ЛДФ. Полученные результаты сравнили с данными ранее проведенного

исследования [14], и было установлено, что изменения микроциркуляции в нашей группе носят схожий характер — выявлено увеличение уровня базальной перфузии (М) и снижение дилататорного резерва при проведении функциональных проб в группе больных АГ. После разделения больных на группы с нормальным и высоким уровнем САVI базовый М в группах был одинаков. В группе с высоким показателем САVI можно отметить недостоверную тенденцию к увеличению амплитуды миогенных и нейрогенных вазомоций, что может свидетельствовать о снижении тонуса со стороны данных регуляторных механизмов [4]. F. Feihl отмечает [27], что при АГ артерии разного диаметра по-разному реагируют на постоянное повышение АД. Крупные сосуды могут только изменять толщину стенки, что приводит к увеличению сосудистой жесткости и уменьшению эластичности, в то время как более мелкие резистивные сосуды могут изменять как толщину стенки, так и диаметр просвета за счет изменения тонуса. Однако при постоянно повышенном давлении в резистивных сосудах происходит реорганизация структуры стенки вокруг суженного просвета, что приводит к внутреннему эуτροφическому ремоделированию. Таким образом, несмотря на тенденцию к снижению тонуса в группе с высоким САVI, диаметр просвета сосудов, скорее всего, существенно не изменен, поэтому уровень М в группах сопоставим. Возможно, снижение миогенного и нейрогенного компонентов тонуса прекапиллярных артериол можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на демпфирование притекающей в микрососудистое русло пульсовой волны при повышенной жесткости магистральных артериальных сосудов.

Также выявлено снижение способности микрососудистого русла воспринимать дополнительный объем крови в ответ на все виды дилататорных стимулов в группе с высоким показателем САVI, что может указывать, хотя и косвенно, на отсутствие дополнительного микрососудистого резерва.

При проведении тепловой пробы наблюдается два механизма развития гиперемии: аксон-рефлекс с участием сенсорных нервных волокон, который является первичным механизмом вазодилатации, и релизинг эндотелием оксида азота. При проведении окклюзионной пробы реактивная гиперемия также является нейрогенной реакцией, вызванной секрецией афферентными ноцицептивными С-волоками оксида азота и кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП) [6, 28, 29]. Таким образом, на результаты любой из дилататорных проб влияет состояние ноцицептивных С-афферентов и реализация механизма высвобождения нейропептидов из них, что приводит к вазодилатации [10]. Электростимуляционная проба проводится для исследования локальной эффекторной функции сенсорных пептидергических периваскулярных волокон, и ее действие реализуется только через ноцицептивные капсаициновые чувствительные С-афференты.

В настоящее время известно, что в составе первичных афферентов присутствует ряд нейропептидов, включая КГРП, субстанцию Р, нейрокинин А и

т. д., мощное дилататорное действие которых хорошо известно [9].

В нашем исследовании выявлено снижение дилататорного резерва с достижением достоверных значений при ЭП, что может быть следствием либо снижения выделения вазодилататорных нейропептидов у больных, страдающих АГ, и повышенной жесткостью сосудов, либо их быстрой инактивацией.

В реализации эффектов субстанции Р важное значение имеет активность фермента АПФ, принимающего участие в образовании активного ангиотензина I, а также в инактивации вещества Р [45]. В настоящее время одним из часто используемых классов антигипертензивных препаратов являются ингибиторы АПФ. Можно выдвинуть в качестве предположения, что применение и АПФ, кроме снижения АД, будет оказывать влияние и на микроциркуляцию, увеличивая дилататорный резерв при проведении ЭП за счет уменьшения инактивации вещества Р. Данное предположение требует дальнейших исследований. В настоящее время в доступной литературе данных о проведении ЭП у больных АГ на фоне лечения иАПФ не найдено. Однако есть указания на исследование [40], в котором изучалось влияние антигипертензивных препаратов (в том числе иАПФ) на состояние микроциркуляции, где по данным ЛДФ было вы-

явлено увеличение дилататорного резерва в пробе с реактивной гиперемией на фоне лечения.

Характерным для АГ изменением микроциркуляторного русла по данным капилляроскопии можно назвать тенденцию к уменьшению ПКС, причем этот признак выявляется даже у лиц с нормальными высокими цифрами АД [2]. В нашем исследовании достоверного снижения ПКС, изменения скорости кровотока не выявлено.

Выводы

1. У 68 % больных АГ I–II степени средней возрастной группы выявлены высокие значения скорости распространения пульсовой волны, при этом при использовании показателя, исключающего влияние уровня АД (CAVI), только у 30 % больных показатель жесткости повышен.

2. Выявлена корреляция показателей жесткости — СРПВ и CAVI с ИММЛЖ и КДР. В то же время CAVI коррелирует с возрастом и ПАД, а лпСРПВ — со степенью атеросклеротического поражения ОСА.

3. По данным ЛДФ, в группе больных АГ с высоким показателем CAVI выявлены изменения микроциркуляторного русла — отмечается достоверное снижение дилататорного резерва, наиболее выраженное при электростимуляционной пробе.

Литература

1. Бойцов С. А., Рогоза А. Н., Канищева Е. М., Лукьянов М. М. Повышенная жесткость артерий значимый, но не обязательный фактор наличия артериальной гипертензии у лиц старше 60 лет // *Терапевт. арх.* 2011. Т. 83. № 9. С. 5–9.
2. Гурфинкель Ю. И., Макеева О. В., Острожский В. А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // *Функциональная диагностика*. 2010. №2. С. 18–25.
3. Дробот Н. В., Гусейнова Э. Ш., Пироженко А. А., Калтыкова В. В. Влияние жесткости сосудистой стенки на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией // *Вестник Нац. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова*. 2011. Т. 6. № 2. С. 100–103.
4. Крупаткин А. И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики // *Физиология человека*. 2007. Т. 33. № 5. С. 95–103.
5. Крупаткин А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей. М., 2003.
6. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М., 2005.
7. Курпьянов В. В. Пути микроциркуляции. Кишинев, 1969.
8. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. М., 2004.
9. Поленов С. А. Вазомоторные эффекты нейропептидов // *Физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. 1995. Т. 81. № 6. С. 29–47.
10. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2008. Т. 7. № 1 (25). С. 5–20.
11. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // *Росс. кардиолог. журн.* 2014. № 1 (105). С. 7–94.
12. Рогоза А. Н. Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий // *Функциональная диагностика*. 2007. № 3. С. 17–32.
13. Федорович А. А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013. Т. 12. № 2. С. 15–25.
14. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010. Т. 9. №1. С. 49–60.
15. Чазов Е. И., Чазова И. Е. Руководство по артериальной гипертензии. М., 2005.
16. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М., 1975.
17. Aalkaer C. Vasomotion: cellular background for the oscillator and for the synchronization of smooth muscle cell // *Br. J. Pharmacol.* 2005. № 144. P. 605–616.
18. Anliker M., Wells M. K., Ogden E. The transmission characteristics of large and small pressure waves in the abdominal vena cava // *Trans. Biomed. Eng.* 1969. № 16. P. 262.
19. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J. M. et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period // *Circulation*. 2002. № 105 (10). P. 1202–1207.
20. Bernjak A., Clarkson P. B. M., McClintock P. V. E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment // *Microvasc. Res.* 2008. Vol. 76. P. 224–232.
21. Bollinger A., Fagrell B. Clinical capillaroscopy: a guide to use in clinical research and practice. Toronto, 1990.
22. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U. K. "Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion

activity?". *Progress in applied microcirculation* // Basel, 1993.

23. Braverman I. M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy // *J. Invest. Dermatol.* 1990. Vol. 95. P. 283.

24. Calabia J., Torguet P., Garcia I. et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation // *J Clin Hypertens.* 2014. № 16 (3). P. 186–191.

25. Cameron J. D., Asmar R., Struijker-Boudier H. et al. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice // *Vasc. Health Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 255–264.

26. Choi S. Y., Park H. E., Seo H. et al. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects // *J. Atheroscler. Thromb.* 2013. №20(2). P. 178–185.

27. Feihl F., Liaudet L., Levy B. I., Waeber B. Hypertension and microvascular remodelling // *Cardiovascular Res.* 2008. Vol. 78. P. 274–285.

28. Fromy B., Abraham P., Bouvet C. et al. Early decrease of skin blood flow in response to locally applied pressure in diabetic subjects // *Diabetes.* 2002. № 51. P. 1214–1217.

29. Fromy B., Merzeau S., Abraham P., Saumet J. L. Mechanisms of the coetaneous vasodilator response to local external pressure application in rats: involvement of CGRP, neurokinins, prostaglandins and NO // *British Journal of Pharmacology.* 2000. Vol. 131. P. 1161–1171.

30. Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion // *Prog. Appl. Microcirc.* 1983. Vol. 3. P. 66–82.

31. Kastrup J., Bulow J., Lassen N. A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry // *Int. J. Microcirc.* 1989. Vol. 8. P. 205–215.

32. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins // *Microvasc. Res.* 2003. Vol. 65. P. 160–171.

33. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Kirkeboen K. A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // *Microvasc. Res.* 1999. Vol. 57. P. 298–309.

34. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2588–2605.

35. Masugata H., Senda S., Yoshikawa K. et al. Relationships between echocardiographic findings, pulse wave velocity, and carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients // *Hypertens Res.* 2005. Vol. 28(12). P. 965–971.

36. Mitchell G. F., Lacourcière Y., Ouellet J. P. et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 1592–1598.

37. Muck-Weymann M. E., Albrecht H. P., Hiller D. et al. Breath-dependent laser Doppler fluxmotion in skin // *Vasa.* 1994. Vol. 4. P. 229.

38. Muiesan M. L. Pulsatile hemodynamics and microcirculation evidence for a close relationship in hypertensive patients // *Hypertension.* 2013. Vol. 61. P. 130–136.

39. Okura T., Watanabe S., Kurata M. et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension // *Hypertens Res.* 2007. № 30 (4). P. 335–340.

40. Rossi M. Investigation of skin vasoreactivity and blood flowoscillations in hypertensive patients: effect of short-termantihypertensive treatment // *Journal of Hypertension.* 2011. Vol. 29. P. 1569–1576.

41. Sakane K. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function / K. Sakane [et al] // *J. of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2008. № 15. P. 261–268.

42. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Rütten W., Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry // *Vasa.* 1992. Vol. 34 (Suppl). P. 38–47.

43. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations // *Int. J. Microcir.* 1997. Vol. 17. P. 346–359.

44. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H. D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique // *Trans Biomed Eng.* 1999. Vol. 46. P. 1230–1239.

45. Wang L. H., Ahmad S., Benter I. F. et al. Differential processing of substance P and neurokinin A by plasma dipeptidyl(amino)peptidase 4, aminopeptidase M and angiotensin converting enzyme // *J. Deport. of Physiol. Columbus.* 1991. Vol. 12. P. 1357–1364.

Mordvinova E. V.¹, Oschepkova E. V.¹, Fedorovich A. A.^{1, 2}, Rogoza A. N.¹

Arterial stiffness and functional state of skin microcirculatory vessels in the middle age persons with arterial hypertension

¹*Russian Cardiology Research and Production Complex, 121552 3-rd Cherepkovskaya Street, 15-a, Moscow, Russia*

²*Institute of Bio-Medical Problems Russian Academy of Sciences, 123007 Khoroshevskoye shosse, 76-a, Moscow, Russia
e-mail: mordvinovaev@gmail.com*

Abstract

Aim. To estimate the functional state of microvascular skin vessels depending on the stiffness of the main arteries vascular wall in middle age group of persons with arterial hypertension (AH) of I–II degree.

Subjects and methods. We examined 28 patients with essential hypertension of I–II degree (21 w.) aged 43–59 years. All patients underwent assessment of the target organ damage, sphygmography, laser Doppler flowmetry (LDF) with amplitude and frequency wavelet analysis and capillaroscopy. Patients were divided into 2 groups in terms of cardio-ankle vascular index (CAVI), which reflects the morphological rigidity of the main arterial vessels.

Results. In 68 % of patients pulse wave velocity (PWV) exceeded age norm. Changes in arterial stiffness were found only in 32 % of cases when CAVI index was used. In the group with high CAVI LVMI, EDD were significantly higher, while there were no differences in IMT and atherosclerotic lesions in CCA. According to the LDF and capillaroscopy, in patients with increased stiffness of the main arteries a significant decrease in dilatator response to neuropeptides from the afferent nerve endings was found, and other parameters were not different.

Conclusion. The data indicate that the majority of middle age patients with hypertension of I–II degree have high values of PWV, while using index CAVI that excludes the effect of blood pressure, only 32 % of patients have increased rigidity index. The stiffness parameters (PWV and CAVI) correlate with indicators of myocardial remodeling and degree of atherosclerotic lesions of the CCA. Patients with high CAVI demonstrated nonsignificant trend toward reduction of neurogenic and myogenic tone components of precapillary arterioles in the basal skin perfusion and decreased dilatator response to neuropeptides of nociception system.

Keywords: microcirculation, vessel wall stiffness, arterial hypertension.

References

1. Bojcov S.A., Rogoza A.N., Kanishheva E.M., Luk'janov M.M. Povyshennaja zhestkost' arterij znachimyj, no ne objazatel'nyj faktor nalichija arterial'noj gipertonii u lic starshe 60 let. [The increased rigidity of arteries is a significant, but not obligatory factor of existence of an arterial hypertension in persons that are more senior than 60 years] // *Terapevticheskij arhiv. [Therapeutic archive]*. 2011. V. 83. N 9. P. 5-9. [In Russian].
2. Gurfinkel' Ju.I., Makeeva O.V., Ostrozhinskij V.A. Osobennosti mikrocirkuljacii, jendotelial'noj funkcii i skorosti nasprostraneniya pul'sovoj volny u pacientov s nachal'nymi stadijami arterial'noj gipertenzii. [Features of microcirculation, endothelial function and speed of pulse wave spread in patients with initial stages of arterial hypertension] // *Funkcional'naja diagnostika [Functional diagnostics]*. 2010. N2. P. 18-25. [In Russian].
3. Drobotja N.V., Gusejnova Je.Sh., Pirozhenko A.A., Kaltykova V.V. Vlijanie zhestkosti sosudistoj stenki na diastolicheskiju funkciju levogo zheludochka u bol'nyh arterial'noj gipertoniej. [Influence of vascular wall rigidity on left ventricle diastolic function in patients with arterial hypertension] // *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. [The bulletin of N. I. Pirogov National medical and surgical center]*. 2011. V. 6. N2. P. 100-103. [In Russian].
4. Krupatkin A.I. Dinamicheskij kolebatel'nyj kontur reguljacii kapilljarnoj gemodinamiki. [Dynamic oscillatory contour of capillary haemodynamics regulation] // *Fiziologija cheloveka. [Human physiology]*. 2007. V. 33. N5. P. 95-103. [In Russian].
5. Krupatkin A.I. Klinicheskaja nejroangiofiziologija konechnostej. [Clinical neurophysiology of extremities]. Moscow. 2003. [In Russian].
6. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi. [Laser Doppler floumetry of blood microcirculation] // Moscow. 2005. [In Russian].
7. Kuprijanov V.V. Puti mikrocirkuljacii. [Ways of microcirculation] // Kishinev. 1969. [In Russian].
8. Makolkin B.I. Mikrocirkuljacija v kardiologii. [Microcirculation in cardiology] // Moscow. 2004. [In Russian].
9. Polenov S.A. Vazomotornye jeffekty nejropeptidov [Vasomotorial effects of neuropeptides] // *Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. [Neuroscience and behavioral journal]*. 1995. V. 81. N 6. P. 29-47. [In Russian].
10. Polenov S.A. Osnovy mikrocirkuljacii. [Basis of Microcirculation] // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional haemodynamics and microcirculation]*. 2008. V. 7. N 1 (25). P. 5-20. [In Russian].
11. Rekomendacii po lecheniju arterial'noj gipertonii. ESH/ESC 2013 [Arterial hypertension treatment guidelines. ESH/ESC 2013] // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. [Russian cardiological journal]*. 2014. N1 (105). P. 7-94. [In Russian].
12. Rogoza A.N. Neinvazivnye metody opredelenija rigidnosti magistral'nyh arterij [Noninvasive methods of main arteries rigidity measuring] // *Funkcional'naja diagnostika. [Functional diagnostics]*. 2007. N 3. P. 17-32. [In Russian].

13. Fedorovich A.A. Neinvazivnaja ocenka vazomotornoj i metaboličeskoj funkcii mikrososudistogo jendotelija v kozhe čeloveka. [A noninvasive assessment of vasomotorial and metabolic function of microvascular endotelium in human skin] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional haemodynamics and microcirculation]. 2013. V. 12. N 2. P. 15-25. [In Russian].
14. Fedorovich A.A. Funkcional'noe sostojanie reguljatornyh mehanizmov mikrocirkuljatornogo krovotoka v norme i pri arterial'noj gipertenzii po dannym lazernoj dopplerovskoj floumetrii. [A functional state of a microcirculatory blood flow regulatory mechanisms in normal and arterial hypertension according to laser Doppler floumetry data] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. [Regional haemodynamics and microcirculation]. 2010. V. 9. N1. P. 49-60. [In Russian].
15. Chazov E.I., Chazova I.E. Rukovodstvo po arterial'noj gipertonii. [Arterial hypertension guideline] // [Moscow. 2005. [In Russian].
16. Chernuh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseev O.V. Mikrocirkuljacija [Microcirculation] // Moscow. 1975. [In Russian].
17. Aalkaer C. Vasomotion: cellular background for the oscillator and for the synchronization of smooth muscle cell // Br J Pharmacol. 2005. N144. P. 605-616.
18. Anliker M., Wells M.K., Ogden E. The transmission characteristics of large and small pressure waves in the abdominal vena cava // Trans Biomed Eng. 1969. N16. P. 262.
19. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M. et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period // Circulation. 2002. 105 (10). P. 1202-1207.
20. Bernjak A., Clarkson P.B.M., McClintock P.V.E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment // Microvasc. Res. 2008. V. 76. P. 224-232.
21. Bollinger A., Fagrell B. Clinical capillaroscopy: a guide to use in clinical research and practice // Toronto. 1990.
22. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U.K. "Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity?" Progress in applied microcirculation // Basel. 1993.
23. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy // J Invest Dermatol. 1990. V. 95. P. 283.
24. Calabria J., Torguet P., Garcia I. et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation // J Clin Hypertens. 2014. N.16 (3). P. 186-91.
25. Cameron J.D., Asmar R., Struijker-Boudier H. et al. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice // Vasc Health Risk Manag. 2013. V. 9. P. 255-64.
26. Choi S.Y., Park H.E., Seo H. et al. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects // J Atheroscler Thromb. 2013. N.20 (2). P. 178-85.
27. Feihl F., Liaudet L., Levy B.I., Waeber B. Hypertension and microvascular remodelling // Cardiovascular Res. 2008. V. 78. P. 274-285.
28. Fromy B., Abraham P., Bouvet C. et al. Early decrease of skin blood flow in response to locally applied pressure in diabetic subjects // Diabetes. 2002. 51. P. 1214-1217.
29. Fromy B., Merzeau S., Abraham P., Saumet J.L. Mechanisms of the coetaneous vasodilator response to local external pressure application in rats: involvement of CGRP, neurokinins, prostaglandins and NO // British Journal of Pharmacology. 2000. V. 131. P. 1161-1171.
30. Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion // Prog Appl Microcirc. 1983. V. 3. P. 66-82.
31. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry // Int J Microcirc. 1989. V. 8. P. 205-215.
32. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins // Microvasc Res. 2003. V. 65. P. 160-171.
33. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // Microvasc Res. 1999. V. 57. P. 298-309.
34. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur Heart J. 2006. V. 27. P. 2588-2605.
35. Masugata H., Senda S., Yoshikawa K. et al. Relationships between echocardiographic findings, pulse wave velocity, and carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients // Hypertens Res. 2005. V. 28(12). P. 965-71.
36. Mitchell G.F., Lacourcière Y., Ouellet J.P. et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship // Circulation. 2003. V.108. P. 1592-1598.
37. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hiller D. et al. Breath-dependent laser Doppler fluxmotion in skin // Vasa. 1994. V. 4. P. 229.
38. Muiesan M.L. Pulsatile hemodynamics and microcirculation evidence for a close relationship in hypertensive patients // Hypertension. 2013. V. 61. P. 130-136.
39. Okura T., Watanabe S., Kurata M. et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension // Hypertens Res. 2007. N. 30 (4). P. 335-340.
40. Rossi M. Investigation of skin vasoreactivity and blood flowoscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment // Journal of Hypertension. 2011. V. 29. P. 1569-1576.
41. Sakane K. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function / K. Sakane [et al] // J of Atherosclerosis and Thrombosis. 2008. N. 15. P. 261-268.
42. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Rütten W., Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry // Vasa. 1992. V. 34 (Suppl). P. 38-47.
43. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations // Int J Microcir. 1997. V.17. P. 346-359.
44. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique // Trans Biomed Eng. 1999. V.46. P. 1230-1239.
45. Wang L.H., Ahmad S., Benter I.F. et al. Differential processing of substance P and neurokinin a by plasma dipeptidyl(amino)peptidase 4, aminopeptidase M and angiotensin converting enzyme // J Deport of Physiol Columbus. 1991. V.12. P. 1357-1364.