

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Андреев Павел Витальевич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

14.00.06 – Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Н.И. Кустова

Екатеринбург - 2007

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Современные данные о роли вегетативной нервной системы в генезе артериальной гипертонии.....	12
1.2. Особенности variability ритма сердца у больных артериальной гипертонией.....	22
1.3. Взаимосвязь вегетативной регуляции с суточным ритмом и variability АД у больных артериальной гипертонией.....	29
1.4. Влияние антигипертензивной фармакотерапии на показатели variability ритма сердца у больных артериальной гипертонией.....	34
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	39
2.1. Клиническая характеристика больных.....	39
2.2. Методы исследования.....	42
2.3. Подход к фармакотерапии.....	46
2.4. Методы статистического анализа.....	48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	50
3.1. Характеристика variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью I стадии.....	50
3.2. Характеристика variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью II стадии.....	55

3.3. Анализ взаимосвязи показателей вариабельности ритма сердца и основных клинических параметров у больных гипертонической болезнью.....	58
Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	64
4.1. Анализ взаимосвязи вариабельности ритма сердца и показателей суточного профиля артериального давления	64
4.2. Оценка значения вегетативной регуляции в формировании патологического типа циркадного ритма артериального давления в виде его недостаточного ночного снижения.....	68
4.3. Оценка значения вегетативной регуляции в повышении вариабельности АД в течение суток.....	75
Глава 5. ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В ОПТИМИЗАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	80
5.1. Оценка влияния лечения бетаксалолом на показатели вариабельности ритма сердца и суточного профиля артериального давления.....	81
5.2. Оценка влияния лечения амлодипином на показатели вариабельности ритма сердца и суточного профиля артериального давления.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АОП – активная ортостатическая проба

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ВАД – вариабельность артериального давления

ВНС – вегетативная нервная система

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИВ – индекс времени

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИП – индекс площади

САД – систолическое артериальное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СНС – симпатическая нервная система

СНС АД – степень ночного снижения артериального давления

СПАД – суточный профиль артериального давления

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ЧСС – частота сердечных сокращений

SDNN (Standard deviation of the NN interval) – стандартное отклонение от средней продолжительности NN интервалов

CV - коэффициент вариации

TP (Total Frequency) - полный спектр частот или общая мощность спектра

VLF (Very Low Frequency) - очень низкочастотная составляющая спектра

LF (Low Frequency) - низкочастотная составляющая спектра

HF (High Frequency) - высокочастотная составляющая спектра

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Артериальная гипертония (АГ) в Российской Федерации является одной из актуальных медико-социальных проблем. Это обусловлено широкой распространенностью, высоким риском осложнений и недостаточным контролем в масштабе популяции [96, 114]. Распространенность АГ в России среди мужского и женского населения составляет 37,2 и 40,4% соответственно, антигипертензивные препараты принимают 59,4% больных АГ, среди них эффективно лечится лишь каждый пятый больной АГ - 21,5% [9]. Опасные тенденции наблюдаются в нашей стране у детей и подростков – у 21,6 тыс. поставлен диагноз гипертонической болезни [104]. Имеются сведения о том, что врачи первичного звена здравоохранения недостаточно знакомы с современными требованиями лечения АГ [74]. Принятие в июле 2001 г. Правительством России Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» обозначает государственную значимость борьбы с этим грозным недугом на всех уровнях системы здравоохранения.

Следует сразу оговориться, что согласно Российским рекомендациям последнего (второго) пересмотра по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии от 2004 года под термином «артериальная гипертония (артериальная гипертензия)» подразумевается синдром повышения АД при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях. В научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется понятие «артериальная гипертензия», а при вторичной АГ всегда указывается её симптоматический генез. В наше исследование вошли только больные однородной группы - страдающие гипертонической болезнью (по-зарубежному эссенциальной гипертонией).

В последние годы исследование variability ритма сердца (BPC) широко используется для оценки нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [12, 131, 146, 147, 247]. В 2006 году начала свою работу секция Всероссийского научного общества кардиологов «Вегетативная нервная система», занимающаяся вопросами нейрогенной регуляции кровообращения и работающая в контакте с рабочей группой Европейского общества по изучению артериальной гипертонии «Симпатическая нервная система». Изучение вегетативной регуляции по данным BPC может стать ключом к пониманию клинко-патогенетических особенностей формирования и прогрессирования артериальной гипертонии [12,133,161,185,229,230].

Анализ BPC свидетельствует о наличии ассоциации снижения BPC с развитием АГ. В ряде исследований показано, что АГ характеризуется возрастанием низкочастотных (преимущественно симпатических) влияний на сердечный ритм [133, 216, 261]. Другие авторы отмечают у больных АГ снижение высокочастотного (вагусного) компонента спектра, свидетельствующего об уменьшении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [160, 174, 231]. Во Фремингемском исследовании наиболее прогностически значимым в плане развития АГ был низкочастотный параметр спектра, но только у мужчин [255]. Обнаружены различия характеристик BPC при I и II стадиях гипертонической болезни (ГБ), что может служить неспецифическими дифференциально-диагностическими маркерами функциональных нарушений сосудистого тонуса и процессов кардиоваскулярного ремоделирования [27].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что мере увеличения степени АГ снижается общая BPC [28, 35, 60]. Однако, по данным Н.Г. Потешкиной и соавт. [36], на временные показатели BPC оказывает влияние не степень АГ, а наличие у больных высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Обнаружено существенное снижение BPC в группе

пациентов с выраженной, преимущественно ночной, АГ и высокой степенью риска [121]. Изучение корреляционных связей временных показателей ВРС и уровня АД показало более низкую вариабельность ритма сердца у лиц с высокими цифрами диастолического АД [25]. В то же время, по данным В.М. Михайлова [86], примерно у каждого четвертого больного наблюдается несоответствие между степенью тяжести АГ и показателями спектральной мощности ВРС.

В настоящее время отсутствие адекватного физиологического ночного снижения АД рассматривается в качестве самостоятельного прогностического фактора в плане развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, однако причины нарушения суточного ритма в виде монофазной кривой без снижения АД ночью до конца не изучены [62, 71, 119, 141, 166]. Имеются данные о повышении активности симпатического отдела ВНС у больных АГ в случаях стабильного повышения АД без его ночного снижения [111, 160, 178, 262]. В то же время в ряде исследований показано, что циркадные параметры АД определяются активностью парасимпатического отдела ВНС [58, 169, 204, 232]. Повышенная вариабельность АД также может служить отражением избыточной реактивности симпатического отдела ВНС [5, 24, 126, 144]. Однако ряд исследователей не нашли связи вегетативной регуляции ритма сердца и суточной динамики АД и констатируют выраженную индивидуальность взаимоотношений показателей ВРС и АД у конкретного пациента [72, 100].

Оценка исходного вегетативного статуса у больных ГБ и направленности его изменений после приема антигипертензивных препаратов, проведенная в рамках острых медикаментозных проб, позволяет говорить о возможности адекватно осуществить выбор медикаментозной терапии и прогнозировать её эффективность [85, 145]. Вместе с тем данных, свидетельствующих о положительном влиянии антигипертензивной фармакотерапии на вариабельность ритма сердца, возможности при этом коррекции вегетативной дисфункции, недостаточно [54, 87, 110]. Отсутствует единое мнение по поводу

влияния широко используемого в настоящее время антагониста медленных кальциевых каналов амлодипина на активность симпатической нервной системы (СНС). Так, одни исследователи не обнаружили повышение активности СНС на фоне лечения амлодипином [193, 194, 203], другие, напротив, отмечают возрастание симпатического тонуса [76, 85, 192, 235].

Принимая во внимание перечисленные дискуссионные вопросы значения вегетативной дисрегуляции у больных ГБ и возможность использования для этого анализа ВРС, при выполнении настоящей работы были поставлены следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования

Оценить клинико-патогенетическое значение анализа вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью и возможность оптимизации проводимой антигипертензивной фармакотерапии с учетом вегетативной регуляции сердечного ритма.

Задачи исследования

1. Изучить параметры вариабельности ритма сердца у больных ГБ I и II стадии в сравнении с практически здоровыми лицами.
2. Оценить взаимосвязь вариабельности ритма сердца со стадией болезни, степенью АГ, риском сердечно-сосудистых осложнений, возрастом пациентов, показателями «офисного» измерения АД и суточного профиля артериального давления.
3. Определить значение вегетативной дисрегуляции в формировании патологического типа циркадного ритма артериального давления в виде его недостаточного ночного снижения, а также в повышении вариабельности АД в течение суток.
4. Оптимизировать фармакотерапию больных ГБ с учетом вегетативной регуляции ритма сердца, оценить её влияние на показатели вариабельности сердечного ритма и суточного профиля артериального давления.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ взаимосвязи вариабельности сердечного ритма у больных ГБ с рядом прогностически значимых клинико-функциональных параметров. Так, установлено нарастание вегетативной дисрегуляции по мере прогрессирования ГБ, увеличения степени АГ, риска сердечно-сосудистых осложнений и возраста пациентов.

Определено значение вегетативной дисрегуляции в формировании патологического типа циркадного ритма АД в виде его недостаточного ночного снижения. Для больных нондипперов характерно снижение вариабельности ритма сердца, уменьшение активности парасимпатического отдела при функциональной ортостатической пробе и возникающее в связи с этим относительное преобладание симпатического отдела ВНС. При многофакторном анализе установлено отсутствие независимого от степени АГ и возраста больных влияния вариабельности АД на показатели ВРС.

Показана возможность оптимизации проводимой у больных ГБ фармакотерапии с учетом вегетативной регуляции сердечного ритма. Отмечены не только положительное влияние её на большинство показателей суточного профиля АД, но и произошедшая в процессе лечения коррекция вегетативной дисфункции. При дифференцированной антигипертензивной фармакотерапии выявлено отсутствие негативного влияния антагониста кальциевых каналов амлодипина на вариабельность сердечного ритма, в частности, отсутствие рефлекторной активации симпатической нервной системы на фоне его приема.

Практическая ценность работы

Результаты исследования позволяют рекомендовать врачам-терапевтам и кардиологам углубленное обследование больных ГБ, включая определение тонуса и реактивности вегетативной нервной системы при функциональных пробах, проведение суточного мониторирования АД с определением типа циркадного ритма и вариабельности АД. Показана целесообразность

использования анализа ВРС в клинической практике для дифференцированного назначения антигипертензивных средств в зависимости от направленности вегетативной дисфункции. Подтверждено нормализующее влияние пролонгированного β -блокатора бетаксолола на нейрогуморальную регуляцию за счет увеличения вариабельности ритма сердца, устранения чрезмерной симпатической стимуляции и снижения степени периферической парасимпатической недостаточности. Выявлено отсутствие негативного влияния антагониста кальциевых каналов амлодипина на вариабельность сердечного ритма, в частности, отсутствие рефлекторной активации симпатической нервной системы на фоне его приема.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определение направленности и выраженности вегетативной дисфункции путем анализа вариабельности ритма сердца отражает нейрогуморальную дисрегуляцию у больных ГБ, нарастающую по мере прогрессирования ГБ, увеличения степени АГ, риска сердечно-сосудистых осложнений и возраста пациентов.
2. Для больных ГБ с недостаточной степенью ночного снижения АД характерна вегетативная дисрегуляция в виде уменьшения вариабельности ритма сердца, дисбаланса сегментарного звена вегетативной нервной системы, проявляющегося снижением активности парасимпатического отдела при функциональной ортостатической пробе и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.
3. Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма с помощью анализа ВРС, проводимая до лечения и на фоне него, является одним из возможных путей оптимизации фармакотерапии ГБ с клинко-патогенетических позиций.

Апробация работы и публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 4 в центральной печати, 10 – в местной. Имеются 2 публикации в рецензируемых журналах. Основные положения диссертации доложены на 57-й, 58-й, 60-й, 61-й научно-практических конференциях молодых ученых и студентов УГМА «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2002, 2003, 2005, 2006); на круглом столе для врачей-кардиологов «Селективные β -блокаторы и артериальная гипертония» (Екатеринбург, 2005); на Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов «Достижения отечественной кардиологии» (Москва, 2005); на заседании Свердловского областного научно-практического общества терапевтов (Екатеринбург, 2007); на заседании Проблемной комиссии по кардиологии Уральской государственной медицинской академии (Екатеринбург, 2007).

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования внедрены в практику работы кардиологического и терапевтических отделений МУ ЦГБ № 7 г. Екатеринбурга. Данные, полученные в результате проведенного исследования, используются в преподавании терапии студентам, врачам-интернам и клиническим ординаторам на кафедре внутренних болезней № 4 Уральской государственной медицинской академии.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 165 отечественных и 108 иностранных источника.

Диссертация изложена на 147 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 15 рисунками и двумя клиническими примерами.

ГЛАВА 1**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****1.1. Современные данные о роли вегетативной нервной системы
в генезе артериальной гипертонии**

В силу сложности и неполной изученности механизмов регуляции артериального давления, а также вследствие клинико-патогенетической неоднородности артериальной гипертонии создание единой универсальной схемы ее патогенеза оказалось трудновыполнимым делом. В связи с этим продуктивен путь систематизации данных о механизмах регуляции АД, выявления наиболее вероятных их поломок и описания их взаимоотношений в пределах конкретных клинико-патогенетических вариантов АГ [149].

Долгое время роль нервной системы в отношении АГ была сведена до влияния на механизмы краткосрочной регуляции АД. В дальнейшем акцент в изучении этиологии и патогенеза АГ сместился последовательно на почечные, клеточные, внутриклеточные механизмы, а в последние годы сосредоточился в основном на ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Роль нарушений центральной регуляции АД, значение вегетативной нервной системы отошли на второй план. Однако возрождение в настоящее время интереса к роли нервной системы в регуляции АД и генезе АГ идет на смену не просто периоду забвения, а, наоборот, периоду больших открытий в области гуморальной и локальной регуляции АД [63].

В настоящее время доказано, что в патогенезе АГ важное значение имеет повышение активности симпатической нервной системы [3,17,161,167,198, 201,226,228,253,261]. Увеличение тонуса СНС приводит к увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, к спазму сосудов и повышению общего периферического сопротивления сосудов [209,241]. Одним

из свидетельств в пользу активации СНС при эссенциальной АГ может служить отсутствие таковой при симптоматических формах АГ [99,223]. Это может быть одним из объяснений отсутствия вторичных метаболических нарушений при симптоматических АГ [200]. Однако, по мнению С.А. Бойцова [20], однозначно говорить о том, что простое повышение активности симпатической нервной системы является причиной гипертензии нельзя, поскольку уровень катехоламинов в плазме крови увеличен только у 40% больных АГ и в большей степени зависит от возраста. Скорее всего, имеет место дисбаланс внутри самой симпатической нервной системы. Е.Е. Гогин считает [44,45], что не симпатическая доминанта и не невроз высших центров формирует ГБ, а ГБ вследствие структурно-функциональной перестройки резистивного сосуда приводит к вторичной симпатической доминанте. В дальнейшем именно симпатическая доминанта во многом определяет течение болезни, приводит к гипертоническим кризам, ответственна за изменения суточного ритма АД.

Изменения нейрогуморальной регуляции, приводящие к развитию симпатикотонии у больных ГБ, могут происходить на уровне ЦНС (уменьшение центральных ингибирующих влияний и снижение чувствительности барорецепторов), эфферентного звена нервной системы (повышение импульсной активности симпатических нервов, усиление выделения норадреналина и нарушение его метаболизма в синаптической щели) и на уровне сосудов (увеличение количества и/или чувствительности α_1 -адренорецепторов, ремоделирование сосудов, приводящее к усилению вазоконстрикторного ответа) [158]. У больных АГ и хронической сердечной недостаточностью происходит однонаправленное изменение активности симпатoadреналовой системы в виде повышения циркулирующего пула катехоламинов, истощения центрального пула катехоламинов, прямого повреждающего действия катехоламинов на органы и ткани, усиления пресинаптического высвобождения катехоламинов, стимуляции β -адренорецепторов, снижения их плотности и аффинности, стимуляции α -

адренорецепторов сосудов и нарушения чувствительности центральных α -адренорецепторов [98].

В последние годы было доказано, что симпатикотония сопровождается увеличением реабсорбции натрия, что связано с непосредственным действием катехоламинов на почечный эпителий и уменьшением кровотока в мозговом слое почек [158]. Имеются данные о том, что повышенная активность симпатического и сниженная напряженность парасимпатического отделов ВНС у больных АГ чаще сочетается с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли и с большим потреблением поваренной соли в пищу [80]. Сидячий образ можно рассматривать как дополнительный фактор, способствующий активации СНС. Антигипертензивный эффект регулярных физических нагрузок сегодня объясняют во многом именно снижением симпатической импульсации, прежде всего к почке [142,205,267]. Так, наблюдается стойкий гипотензивный эффект и увеличение вариабельности ритма сердца у больных с мягкой эссенциальной АГ после трехмесячного курса аэробных физических тренировок с интенсивностью около 40-50% от максимального потребления кислорода [248].

Предполагается, что угнетение дофаминовой системы, выполняющей диуретическую и депрессорную функцию, может приводить к развитию АГ [78,163]. При начальной стадии ГБ показано уменьшение дофаминергической активности при приросте секреции норадреналина (увеличение отношения норадреналин / дофамин), и высказано предположение о том, что подобное нарушение соотношения катехоламинов может служить одним из биологических факторов риска развития АГ [79, 107].

Несмотря на то, что АГ относительно редко встречается у детей и подростков, есть основания считать, что предрасположенность к ней формируется в детстве [202]. Именно в этом возрасте формируются нейрогенные и гуморальные регуляции сердечно-сосудистой системы и АД, и ключевую роль в патогенетических механизмах ранней стадии первичной АГ у

детей и подростков играет активация симпатoadреналовой системы [81]. У детей с вегето-сосудистой дистонией уже наблюдалось снижение variability ритма сердца [138]. Повышением тонуса СНС и гиперкинетическим типом кровообращения объясняют высокую распространенность в подростковом возрасте изолированной систолической АГ и высокую частоту выявления «гипертонии белого халата» [59]. В то же время у 73% молодых пациентов с АГ при анализе ВРС выявлено в покое преобладание ваготонии и избыточная активация симпатического отдела ВНС в ортопробе, у 12% - исходная симпатикотония с гиперреактивностью СНС при ортопробе [66]. И.В. Уткин и соавт. [136] также установили, что отличительной особенностью ювенильной АГ является легкая исходная ваготония, нивелируемая при активной ортостатической пробе.

В настоящее время существуют убедительные доказательства наследственной предрасположенности к развитию АГ [67,89]. По теории В. Folkow (1995), у лиц с генетической предрасположенностью повторяющиеся эпизоды повышения АД могут вызывать структурные изменения в сердечно-сосудистой системе и обуславливать стойкую АГ [210]. Накапливается все больше данных о том, что развивающийся дисбаланс ВНС при АГ имеет наследственную предрасположенность. Однако этот вопрос сегодня лишь начинает прицельно изучаться, а исследования о связи каких-либо конкретных генов с повышенным тонусом СНС пока остались безрезультатными [161]. Тем не менее, у монозиготных близнецов наблюдается идентичная картина симпатической импульсации к скелетным мышцам, по данным микронеурографии, что практически невозможно представить при аналогичном сравнении неродственных лиц [272]. Исследования на близнецах показали, что 50% плазменного уровня катехоламинов определяется генетической предрасположенностью [273]. У лиц с отягощенной по АГ наследственностью наблюдаются более высокие показатели выброса норадреналина в сравнении с теми, кто имеет практически здоровых родителей [207]. Выявлено

относительное снижение парасимпатического компонента у тех подростков, родители которых страдают АГ [176]. По данным спектрального анализа ВРС, у подростков и лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом по АГ выявлено снижение общей мощности спектра за счет всех спектральных компонентов, значительная активация симпатического отдела ВНС при проведении ортостатической пробы. Кроме того, отмечены семьи со сходными особенностями вегетативного статуса у подростков и их родителей [92]. В целом, несмотря на отсутствие данных о конкретных генетических детерминантах повышения активности СНС, ряд нарушений нейрогуморальной регуляции, по-видимому, наследственно предопределен. Однако нельзя не согласиться с мнением Е.Е. Гогина и И.В. Мартынова [43], что суть наследственного аспекта ГБ заключается, прежде всего, не в генетических дефектах, а в несоответствии выработанного веками генофонда радикально изменившемуся образу жизни.

В современной медицине большое значение придается анализу причинно-следственных связей [154]. С этой позиции триггерная роль ВНС в генезе эссенциальной АГ, в частности, вопрос о том, является ли увеличение симпатической активности первичным или вторичным на сегодняшний день до конца не решен [133,213]. В крупном проспективном исследовании (931 мужчина и 1111 женщин с нормальным уровнем артериального давления), проводимом в рамках Фремингемского исследования [255], спустя 4 года от начала наблюдения АГ выявлена у 119 мужчин и 125 женщин. Показано, что исходное снижение ВРС у лиц с нормальным АД прямо пропорционально риску развития АГ. При множественном регрессионном анализе определена достоверная связь развития АГ с исходным тонусом симпатической нервной системы только у мужчин. На основании результатов исследования сделано заключение, что вегетативная дисрегуляция имеет место уже в начале развития АГ. В то же время эксперимент индуцирования АГ у здоровых добровольцев

показал, что увеличение симпатических влияний может быть следствием повышения артериального давления [269].

В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities cohort) [174] было обследовано более 2-х тысяч добровольцев, которым проводили анализ ВРС в положении лежа. В течение 3-х летнего периода наблюдения возникновение АГ выявлено у 64 из 1338 человек, у которых при первичном обследовании уровень АД находился в пределах нормы. Установлена статистически достоверная взаимосвязь развития АГ с низким исходным уровнем тонуса парасимпатической нервной системы. Это позволило сделать вывод о том, что снижение вагусных влияний и нарушение соотношения тонуса отделов вегетативной нервной системы обуславливают повышенный риск развития АГ.

Несмотря на столь длительную историю изучения, до сих пор нет единой точки зрения в отношении роли стресса в патогенезе АГ и связи его с дисбалансом ВНС. Так, у экспериментальных животных с генетической предрасположенностью к АГ при длительном стрессе отмечается развитие АГ наряду с перестройкой барорецепторного рефлекса, гипертрофией миокарда и структурными изменениями сосудов [196]. К числу классических работ, свидетельствующих о повышении заболеваемости АГ в популяции людей, подвергающихся стрессовым перегрузкам, необходимо отнести исследование отечественных ученых по распространенности АГ среди бойцов Ленинградского фронта во время Великой Отечественной войны [49]. Современный ретроспективный анализ архивных материалов, проведенный С.А. Бойцовым и соавт. [101], позволяет сделать предположение о том, что ведущая роль в развитии АГ у жителей блокадного Ленинграда все-таки принадлежала длительно действующему стрессорному фактору.

Имеются данные о том, что чрезмерное повышение АД в ответ на производственный стресс развивается у 25% работников [239]. Установлено, что именно нейрогенные реакции, в частности, ответ АД на стрессовые

стимулы, являются предиктором развития стойкой АГ у подростков [199]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием пациентов с посттравматическими стрессовыми нарушениями подтверждена связь активации норадренергических и серотонинергических систем с величиной АД и уровнем панических и тревожных расстройств [244]. Установлено, что особенностью дневных стресс-индуцированных эпизодов гипертензии у больных ГБ является преобладание симпатoadреналовой активации, индикатором которой явилось повышение частоты сердечных сокращений [113]. Однако при индуцированном ментальном стрессе выявлена различная реактивность АД в виде как повышения, так и снижения (у 25% пациентов) [263]. Спектральный анализ ВРС продемонстрировал, что пациенты с гипотонической реакцией на стресс имели более высокий тонус СНС. Ряд исследователей полагают [238,240], что механизмом, ответственным за повышение АД при хроническом стрессе, считается не столько нейрогенное повышение сосудистого тонуса, сколько более долгосрочные эффекты активации СНС на уровне регуляции функции почки, включая модуляцию высвобождения ренина, увеличение почечного сосудистого сопротивления, задержку натрия и жидкости.

Изучение психовегетативных соотношений при остром и хроническом стрессе актуально и важно, поскольку они являются центром патогенеза надсегментарных вегетативных нарушений. Обсуждая патогенез психосоматических заболеваний, к которым отнесена гипертоническая болезнь, А.М. Вейн считает крайне существенным формирование трехчленной формулы психических и соматических взаимоотношений: психические нарушения – изменения в вегетативной и эндокринной системах – соматические расстройства [30]. Так, среди пациентов, страдающих АГ, выделяют группу больных, у которых наблюдается выраженный синдром вегетативных дисфункций. По некоторым данным [8,94], эти лица составляют около 30% от всех больных АГ. У лиц молодого возраста с отягощенной наследственностью

предлагается рассматривать синдром вегетососудистой дисфункции как интегральный показатель высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [127]. М.С. Кушаковский [73] у больных ГБ выделил особую клинико-патогенетическую форму – гипердренергическую, которая встречается у 15-20% пациентов и характеризуется гиперкинетическим типом циркуляции, который сохраняется у больных в течение всей их жизни, а не только в ранней фазе заболевания. Выделение пациентов с гипердренергической формой из общего числа больных должно способствовать улучшению методов ее лечения.

В настоящее время доказано, что развитие эссенциальной АГ ассоциируется с наличием у пациентов повышенного уровня тревожности, что, возможно, является одним из предикторов ее возникновения и утяжеляет течение заболевания [6]. При холтеровском мониторировании ЭКГ было установлено, что у больных с депрессией и тревогой снижена вегетативная регуляция сердечного ритма [211]. У больных ГБ с тревожно-депрессивными нарушениями наблюдается недостаточность сегментарных вегетативных влияний (симпатических и парасимпатических) при увеличении надсегментарных центральных влияний, а также нарушение обмена нейромедиаторов (моноаминов) [75]. Анализ показателей ВРС у больных ГБ II стадии с разными уровнями личностной тревожности установил, что для пациентов с высокими её значениями был характерен наиболее выраженный вегетативный дисбаланс, проявлявшийся снижением вариабельности с увеличением симпатических влияний на ритм сердца [97]. Повышенный уровень личностной тревожности у подростков и лиц молодого возраста с семейным анамнезом ГБ ассоциировался с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью, которая часто сочеталась с наличием у них АГ [38]. У женщин с АГ в постменопаузальном периоде выявлена повышенная активность СНС, сочетающаяся с умеренным и высоким уровнем тревоги и выраженными нарушениями функции внимания [18].

Тревожно-депрессивные расстройства на ранних стадиях заболевания у больных АГ указывают на поражение лимбико-ретикулярного комплекса и имеют большое значение в развитии таких гипертензивных реакций, как гипертонические кризы, транзиторные подъемы АД при панических атаках. Нарушения вегетативной регуляции, возникающие на уровне лимбико-ретикулярного комплекса, находят реализацию на периферии посредством сегментарного уровня ВНС [171,172]. Так, у 89,7% больных АГ выявлено поражение периферического отдела ВНС, причем у большей части больных отмечается поражение периферического отдела симпатической нервной системы. При несомненных и грубых нарушениях периферического отдела ВНС клиническая картина в 56,7% случаев характеризовалась кризовым течением [123]. У больных эссенциальной АГ с грубым поражением периферического отдела ВНС наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция, причем в группе больных с поражением симпатического отдела периферической ВНС выявлено более выраженное нарушение сосудодвигательной функции эндотелия, чем в группе больных с поражением парасимпатического отдела [51]. Неблагоприятное воздействие катехоламинов на эндотелий проявляется в торможении синтеза оксида азота и усилении образования эндотелина-1, приводящего к повышению общего периферического сопротивления сосудов [158]. У больных АГ в условиях высокогорья обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием оксида азота в крови и активностью симпатической нервной системы, свидетельствующая о влиянии вегетативной регуляции на выработку эндотелием оксида азота [125].

Известно, что наиболее частым «пусковым» фактором развития ГБ у женщин является физиологически или патологически протекающий климактерий [154]. Особенности течения АГ у женщин во время перименопаузы обусловлены нарушением вегетативного баланса с преобладанием симпатических влияний над парасимпатическими [64,65,108].

Это нашло подтверждение также в результатах исследований, продемонстрировавших связь между дефицитом эстрогенов и повышением возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур и активности симпатической нервной системы [22]. Нарушение биоритма вегетативной и гормональной регуляции на протяжении менструального цикла у женщин, страдающих АГ, и при развитии постменопаузы рассматривается как проявление первичных нарушений, захватывающих лимбико-ретикулярный комплекс в целом, и гипоталамус, в частности [29].

Tecumseh Blood Pressure Study - одно из наиболее крупных исследований в отношении оценки роли СНС в развитии АГ показало, что активация СНС имеет значение не только в генезе ранней стадии АГ, но и вносит свой вклад в формирование сердечно-сосудистого риска в дальнейшем [219]. Согласно данным литературы, гиперактивность данной системы приводит к целому ряду осложнений, включая структурное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, и имеет решающее значение в развитии сопутствующих метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность и гиперлипидемия [90,182,201,226].

Имеются многочисленные данные о том, что развитие АГ при метаболическом синдроме во многом обусловлено активацией СНС [90,95,151,254]. Увеличение активности СНС является одним из основных патогенетических механизмов инсулинорезистентности [68]. В исследовании Normative Aging Study, проведенном в Бостоне (США), активность СНС оценивалась у участников по уровню суточной экскреции норадреналина с мочой. Симпатическая активность имела положительную корреляцию с индексом массы тела и достоверно повышена у лиц с гиперинсулинемией [259]. У больных ГБ с сопутствующим ожирением наблюдается снижение ВРС, симпатикотония с сопутствующей периферической парасимпатической недостаточностью, снижение барорефлекторных механизмов вегетативного обеспечения при проведении ортостатической пробы [102].

В последние годы интенсивно изучается роль гормона лептина, синтезируемого адипоцитами висцеральной жировой ткани и регулирующего пищевое поведение, в патогенезе АГ при ожирении [208]. По данным ряда авторов [188,260], лептин через увеличение секреции гипоталамического кортикотропин-релизинг-фактора приводит к возрастанию симпатической активности в бурой жировой ткани, почках, надпочечниках, а также обладает самостоятельным прогипертензивным действием, что было продемонстрировано при внутривенном введении этого гормона.

Завершая обзор литературных данных, необходимо заметить, что возврат интереса к симпатической нервной системе не означает ослабления внимания к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Отчетливо подтверждена связь на разных уровнях между этими двумя основными регулирующими системами организма: симпатический гипертонус приводит к увеличению секреции ренина и, следовательно, повышению образования ангиотензина II, который, воздействуя на специфические рецепторы AT_1 , способствует высвобождению норадреналина из нервного окончания, который, попадая в синаптическую щель, влияет на α_1 -адренорецепторы резистивных сосудов и вызывает их сужение [63].

Таким образом, сегодня взаимодействие вегетативной нервной системы и артериального давления рассматривается с позиций общих представлений об этиологии и патогенезе гипертонической болезни как полигенного заболевания, развивающегося в результате нарушения центральных и периферических механизмов нейрогуморальной регуляции и реализующегося в зависимости от влияния внутренних (наследственных) и внешних факторов.

1.2. Особенности variability ритма сердца у больных АГ

Как показал анализ данных отечественных и зарубежных авторов, у больных АГ имеются особенности ВРС. Ряд исследователей

[25,86,124,133,136,156] отмечает снижение variability ритма сердца у больных АГ. Результаты крупномасштабного Фремингемского исследования свидетельствуют о снижении ВРС при этом заболевании [255]. Резкое снижение показателей ВРС у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы отражает как влияние повышенного симпатического тонуса, так и уменьшение чувствительности клеток синусового узла к нейромодулирующим воздействиям [134,236,237].

Если большинство исследователей признает, что снижение ВРС ассоциируется с развитием АГ, то результаты спектрального анализа ВРС носят несколько противоречивый характер. В ряде исследований показано, что АГ характеризуется возрастанием низкочастотных (преимущественно симпатических) влияний на сердечный ритм [133,136,170,187,216,264]. Другие авторы отмечают у больных АГ снижение высокочастотного компонента спектра, свидетельствующего об уменьшении тонуса парасимпатического отдела ВНС [160,174,231]. Во Фремингемском исследовании наиболее прогностически значимым в плане развития АГ был низкочастотный параметр спектра, но только у мужчин [255]. Результаты спектрального анализа длительной записи ритмокардиограммы у больных АГ свидетельствуют об усилении роли симпатической компоненты на фоне ослабления парасимпатической составляющей [57]. Изучение тонуса ВНС методом одновременного 48-часового мониторирования АД и ЭКГ у больных ГБ показало, что эпизоды повышения систолического и диастолического АД имеют схожее вегетативное обеспечение, сопровождающееся увеличением амплитуды компонентов как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС [48].

При изучении спектральных характеристик ВРС у больных ГБ I и II стадиями В.А. Миронов и соавт. [27] пришли к выводу, что I стадия сопровождается снижением парасимпатического ингибирующего влияния и повышением на этом фоне роли нормального симпатического воздействия на

сердечный ритм, а также умеренным снижением способности ритма реагировать на физические стимулы. У больных со II стадией ГБ обнаружено значительное угнетение как симпатического, так и парасимпатического влияний в сочетании с усилением роли гуморально-метаболических воздействий, а также снижение реактивности ритма. Аналогичные результаты были получены А.О. Конради и соавт. [132]. Отмечено, что различия характеристик ВРС при I и II стадиях ГБ содержат неспецифические дифференциально-диагностические маркеры преимущественных функциональных нарушений сосудистого тонуса и процессов кардиоваскулярного ремоделирования при этом заболевании.

Результаты спектрального анализа ВРС свидетельствуют о том, что для больных АГ характерно нарушение адаптационных реакций при переменах положения тела [133]. Так, у больных ГБ наблюдался недостаточный прирост симпатического компонента спектра ВРС в ходе ортостатической пробы [109,170]. Выраженность вегетативного ответа на ортостаз зависела от наличия структурных изменений сердца. Так, чем больше выражена ГЛЖ, тем меньший прирост симпатической составляющей спектра ВРС отмечался при пассивной ортостатической пробе ($r=-0,72$, $p<0,001$) [132]. В то же время И.В. Уткин и соавт. [136] отметили у больных ГБ II стадии при проведении активной ортостатической пробы одновременное усиление симпатических и ослабление церебральных эрготропных и гуморально-метаболических влияний на пейсмекерную активность синусового узла.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что мере увеличения степени АГ снижается общая ВРС, ее высокочастотные и низкочастотные компоненты, ортостатическая проба также подтвердила снижение реактивности вегетативной нервной системы по мере нарастания АГ [28,35,214]. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, у больных АГ также прослежено прогрессирующее уменьшение суточной вариабельности ритма сердца со снижением общей мощности, низко- и высокочастотной

составляющей спектра по мере нарастания степени АГ [60]. Однако, по данным Н.Г. Потешкиной и соавт. [36], на временные показатели ВРС оказывает влияние не степень артериальной гипертензии, а наличие у больных высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности наличие гипертрофии миокарда левого желудочка. Обнаружено существенное снижение ВРС в группе пациентов с выраженной, преимущественно ночной, АГ и высокой степенью риска [121]. Изучение корреляционных связей временных показателей ВРС и уровня АД показало более низкую вариабельность ритма сердца у лиц с высокими цифрами диастолического АД [25]. В то же время, по данным В.М. Михайлова [86], примерно у каждого четвертого больного наблюдается несоответствие между степенью тяжести АГ, наличием или отсутствием ГЛЖ и показателями спектральной мощности ВРС.

Изучая связи между клиническими данными и показателями ВРС у больных ГБ и нейроциркуляторной дистонией, Э.В. Минакова и Г.Н.Стрелецкая [84], выделили 15 наиболее тесно связанных с ритмом сердца клинических признаков. Так, при головокружениях уменьшаются парасимпатические и увеличиваются надсегментарные эрготропные влияния, неприятные ощущения в области сердца сопровождаются увеличением симпатической низкочастотной составляющей спектра. Показано, что у пациентов с АГ при наличии нарушений ритма сердца имеет место более выраженное снижение ВРС. При наличии ригидного ритма с относительным преобладанием симпатического компонента чаще можно ожидать развитие аритмий [122].

Представляет определенный клинический интерес состояние ВНС при гипертонических кризах. По данным А.П. Голикова [46], при гипертоническом кризе отмечается снижение вариабельности сердечного ритма с преобладанием активности симпатического отдела. Динамическое исследование показало, что у части больных ВРС остается сниженной длительное время и даже усугубляется, несмотря на снижение АД. Данное обстоятельство, по мнению

автора, обращает внимание на необходимость постепенного снижения АД и контроля над функциональным состоянием регионарного кровообращения.

В большинстве клинических исследований показана зависимость ВРС от возраста больного [37,109,132]. Значимое снижение показателей ВРС у больных АГ происходит в возрастной группе старше 40 лет [35]. Сравнение спектральных характеристик ВРС у двух групп пациентов (моложе и старше 60 лет) выявило достоверно более низкие показатели у пожилых больных [177]. О.В. Коркушко и соавт. [69] также отмечают, что при старении мощность колебаний сердечного ритма существенно снижается во всех частотных областях спектра, особенно в области низкой и высокой частоты, свидетельствуя об уменьшении вегетативных влияний на сердце. Относительная сохранность у пожилых спектра очень медленных колебаний сердечного ритма обусловлена, по-видимому, менее выраженными изменениями гуморальной регуляции при старении по сравнению с изменениями нервно-рефлекторной регуляции [70]. Имеются данные, подтверждающие положение о десимпатизации сердца в четвертом десятилетии естественного онтогенеза человека, что является функциональным отражением инволюции симпатических нервных волокон в миокарде при старении и сопоставляется с результатами нейрогистохимических исследований, показавших снижение плотности симпатических нервных сплетений в сердце здорового человека по мере старения [155].

Результаты многоцентрового международного исследования, проведенного в ряде Европейских стран и азиатской части России показали, что пол, возраст, положение тела и характер дыхания постоянно и независимо коррелируют с показателями ВРС, тогда как образ жизни, включая уровень физической активности, курение и злоупотребление кофе, масса тела и т.д. оказывали на ВРС более слабое влияние [247]. У женщин, страдающих АГ, параметры вегетативной регуляции ослаблены по сравнению с мужчинами

[175]. В то же время другое наблюдение не подтвердило наличие гендорных особенностей вегетативной регуляции у больных АГ [35].

По данным Фремингемского исследования, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) выявляется в зависимости от тяжести и продолжительности заболевания у 20-90% больных с артериальной гипертензией и является одним из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти [190]. Важнейшим нейрогуморальным механизмом «гипертонической реконструкции» сердца является повышение симпатической активности [2,13,143,234]. Экспериментальными работами установлено, что активация СНС приводит к развитию гипертрофии кардиомиоцитов и нарушению их функционального состояния [181,271]. Хроническая стимуляция β -адренорецепторов катехоламинами приводит к изменению активности аденилатциклазы мембран кардиомиоцитов с усилением пролиферации клеток и внутриклеточных структур, что в дальнейшем сопровождается десенситизацией (снижением чувствительности) рецепторного аппарата кардиомиоцитов [105,129]. Результаты других исследований также указывают на значение повышенного уровня катехоламинов в генезе ГЛЖ и позволяют считать показатель десенситизации β -адренорецепторного аппарата клеточных мембран, в частности лимфоцитов и эритроцитов, прогностическим критерием развития ГЛЖ у больных АГ [137,224]. Катехоламины, обладая трофической функцией, также стимулируют гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления при АГ [159].

У больных АГ при наличии умеренной ГЛЖ вариабельность сердечного ритма оказывается сниженной значительно чаще, чем при отсутствии гипертрофии либо её начальных признаках [35]. При изучении временных показателей ВСР у 154 пациентов с ГЛЖ (из них 94 с АГ и 60 с болезнями аортального клапана) выявлено достоверное снижение их в сравнении с контрольной группой и отрицательная корреляционную связь между индексом

массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и общей мощностью спектра [217]. Установлена достоверная связь увеличения ИММЛЖ с симпатической активацией [216]. Увеличение симпатовагального дисбаланса у больных эссенциальной АГ пропорционально степени увеличения массы миокарда левого желудочка [221]. Показано, что формирующаяся при АГ ГЛЖ сопровождается прогрессирующим угнетением ВРС. Концентрический тип ГЛЖ ассоциируется со значимым снижением параметров ВРС по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов с эксцентрическим типом [26]. По данным Терентьева В.П. и соавт. [143], отличительной особенностью функционирования симпатoadренальной системы у больных ГБ с ГЛЖ является совершенно разный тип ее активации в зависимости от варианта ремоделирования левого желудочка сердца. При эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ регистрировалась резкая активация медиаторного звена в виде увеличения суточной экскреции норадреналина, при концентрической ГЛЖ происходила активация гормонального звена в виде увеличения суточной экскреции адреналина. Однако, по данным А.О. Конради и соавт. [132], показатели ВРС, характеризующие симпатический компонент спектра, в покое не различались у больных с разными типами ГЛЖ (концентрическая, эксцентрическая) и у больных без гипертрофии. При проведении корреляционного анализа у больных без ГЛЖ увеличение толщины стенок левого желудочка ассоциировалось с симпатической активацией, подобной закономерности у больных с ГЛЖ не выявлено. При проведении ортостатической пробы наблюдалась иная закономерность: чем больше была выражена ГЛЖ, тем имеется меньший прирост симпатической составляющей спектра. Авторы объясняют это тем, что мере прогрессирования структурных изменений происходит десенситизация адренорецепторов и снижение чувствительности барорефлекса. Установлено, что регрессия ГЛЖ в ходе антигипертензивной терапии приводит к восстановлению нормальных циркадных соотношений автономной регуляции сердечного ритма [249].

Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что у больных ГБ наиболее сильную взаимосвязь показатели ВРС демонстрировали с систолической функцией левого желудочка, связь с диастолической функцией была менее значимой [19]. Тем не менее, в ряде исследований показано, что ухудшение диастолической функции при АГ сопровождается снижением ВРС [109,132,215,233]. Следовательно, вариабельность ритма сердца патогенетически связана как со структурным, так и с функциональным состоянием миокарда левого желудочка.

1.3. Взаимосвязь вегетативной регуляции с суточным ритмом и вариабельностью АД у больных артериальной гипертонией

Выявление циркадных колебаний артериального давления в 20-х годах XX века стало одним из основных достижений научной школы Г.Ф.Ланга [162]. Согласно современным представлениям, выраженная изменчивость АД отражает расстройство нейровегетативной регуляции сосудистого тонуса, характеризует высокую реактивность сосудистой стенки и косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия [63].

В настоящее время отсутствие адекватного снижения АД и частоты сердечных сокращений в ночные часы рассматривается в качестве самостоятельного неблагоприятного прогностического фактора в плане развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией [119,166], однако причины нарушения циркадного ритма АД в виде монофазной кривой без физиологического снижения АД ночью до конца не изучены [141].

Известно, что состояние ВНС тесно связано с суточными колебаниями АД. У здоровых людей ВРС характеризуется суточными колебаниями с максимальными значениями высокочастотной (вагусной) составляющей спектра во время сна, а симпатической низкочастотной составляющей - днем,

при пробуждении также наблюдается значительное увеличение симпатического тонуса [184]. Однако сон даже у здоровых людей является неоднородным, динамическим и сложно организованным процессом. Так, для фазы медленноволнового сна - NREM-сна (англ. non rapid eye movement – без быстрых движений глаз) характерно преобладание парасимпатических влияний, а для фазы быстрого REM-сна (англ. rapid eye movement - с быстрыми движениями глаз) – симпатических [39].

Имеются данные о том, что уровень симпатической активности у больных ГБ оказался существенно выше в случаях стабильного повышения АД без его ночного снижения [160]. Неадекватное ночное снижение АД чаще встречается у лиц с умеренной АГ, чем с мягкой, и коррелирует с тяжестью вегетативной дисфункции, проявляющейся в увеличении симпатического и снижении вагусного тонуса [56,178]. У больных ГБ с достаточным ночным снижением АД в ночное время происходило уменьшение симпатических и увеличение парасимпатических влияний, тогда как у нондипперов эти суточные колебания оказались сглаженными [111,178,179]. Отсутствие физиологического ночного снижения АД у пожилых больных с АГ ассоциировалось со снижением тонуса вегетативной нервной системы, в частности, наблюдались более низкие значения спектральных характеристик ВРС, чем у больных с нормальным уровнем ночного снижения АД [177,262]. У больных ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа недостаточное ночное снижение АД сопровождалось нарушением вегетативной регуляции ритма сердца по типу гиперсимпатикотонии [5]. У пациентов с АГ и синдромом дисплазии соединительной ткани сердца, особенно при недостаточном снижении АД в ночные часы, также обнаружено повышение тонуса симпатического отдела ВНС как в покое, так и при проведении функциональных проб [118].

D. Lee и соавт. [232] считают, что циркадные параметры АД определяются активностью парасимпатической нервной системы. По данным S. Chakko и соавт. [169], у больных АГ парасимпатическая активность изменяется

без характерных здоровым циркадных колебаний с повышением ночью и падением днем. Л.С. Казанцева и З.К. Трушинский [58] обнаружили у больных ГБ II стадии с недостаточным ночным снижением АД уменьшение активности парасимпатического отдела ВНС. Т. Takagi и соавт. [204] выявили значимое увеличение у больных эссенциальной АГ с оптимальной степенью ночного снижения АД по сравнению с найтпикерами (преимущественное повышение АД в ночное время) низкочастотных (вагальных) влияний на суточный спектр ВРС. Однако, по данным С.А.Бойцова и соавт. [100], при анализе показателей ВРС у больных ГБ с различными суточными профилями АД оказалось, что суточная динамика АД не может быть объяснена изменением вегетативного статуса и, возможно, зависит от особенностей функционирования других систем регуляции АД. С.Г. Куклин, А.А. Дзизинский [72] при многодневных наблюдениях за больными ГБ также констатируют выраженную индивидуальность взаимоотношений показателей ВРС и АД у конкретного пациента.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о связи АГ с дыхательными нарушениями во время сна, в частности с синдромом обструктивного апноэ во сне, который встречается приблизительно у 30% пациентов с ГБ и приводит к увеличению вариабельности и нарушению суточного ритма АД, рефрактерности к антигипертензивной терапии [7,243]. Причиной искажения ночного профиля АД у данной группы пациентов могут быть частые повторные микропробуждения по окончании приступа апноэ, приводящие к выраженной стимуляции симпатoadреналовых механизмов, особенно в утреннее время [152,212]. Отмечена высокая симпатическая активность не только в ночное, но и в дневное время, что связано с наличием дневного гипопноэ у данной группы больных [197].

Несомненным достоинством суточного мониторинга АД является возможность оценки вариабельности АД (ВАД), взаимосвязь которой с поражением органов-мишеней подтверждена в многочисленных исследованиях

[24,250,251,256,257]. Считается установленным факт участия вегетативной нервной системы в изменчивости цифр АД на протяжении суток у больного с АГ и здорового человека [16]. Обнаружено, что параметры ВРС при АГ соотносятся с вариабельностью АД [270]. По мнению ряда исследователей [24,40,144], повышенная вариабельность АД может служить отражением избыточной реактивности симпатического звена вегетативной нервной системы, а также свидетельствует о снижении чувствительности барорефлекса. Влияние симпатического тонуса на вариабельность АД подтверждено следующими фактами: введение экспериментальным животным α -адреноблокатора празозина в отличие от каптоприла снижало изменчивость АД [246]; повышенная симпатическая активность в поперечнополосатой мышце у здорового человека коррелирует с величиной ВАД в дневные часы суток [258]; уровень норадреналина в крови у лиц с АГ с повышенной ВАД превосходит таковой у пациентов с нормальной ВАД [189]; прирост секреции норадреналина у молодых пациентов с АГ, имеющих повышенную среднесуточную ВАД, в период воздействия динамической физической и интеллектуально-эмоциональной нагрузок значительно превышает таковой у больных с АГ, у которых, по данным СМАД, были обнаружены нормальные величины ВАД [17]. Однако в экспериментальных работах показано, что уменьшение симпатической активности с помощью симпатэктомии у спонтанно гипертензивных крыс приводила к резко выраженному приросту ВАД [165].

Роль барорецепторных механизмов в регуляции вариабельности АД подтверждена в многочисленных исследованиях, так, установлено обратная зависимость степени суточных колебаний АД от чувствительности кардиохронотропного компонента барорефлекса [23,173]. Снижение барорефлекторного контроля сердечно-сосудистой системы у больных «мягкой» артериальной гипертонией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий приводило к увеличению

вариабельности АД и уменьшению величины перепада АД “день-ночь” [14]. У пожилых больных изолированной систолической АГ по сравнению с больными ГБ выявлено ослабление синокаротидного барорефлекса, приводящее к увеличению вариабельности систолического АД, снижение выраженности перепада “день-ночь” и десинхронозу суточной ритмики вегетативных влияний на миокард с преобладанием симпатических влияний ночью на фоне пониженной чувствительности рецепторов синокаротидной зоны [41]. У больных АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выявлено повышение вариабельности АД в течение суток, которое сопровождалось увеличением тонуса СНС [5,126].

Изучая клинические и гемодинамические особенности течения АГ у пожилых, А.В. Недоступ и соавт. [91] выделили своеобразную форму АГ у лиц старше 60 лет – лабильную АГ пожилых, в патогенезе которой большое значение имеют расстройства, происходящие на различных уровнях вегетативной нервной системы. Данный клинико-патогенетический вариант АГ характеризуется частыми, кратковременными, малосимптомными подъемами АД до высоких цифр, чередующимися с эпизодами артериальной гипотонии. Результаты спектрального анализа ВРС свидетельствуют о резком снижении вегетативного контроля сердечного ритма у больных с лабильной АГ по сравнению с пожилыми пациентами со стабильным течением АГ, в частности, выявлено снижение симпатической, так и парасимпатической составляющей спектра при одновременном усилении центральной регуляции сердечного ритма.

1.4. Влияние антигипертензивной фармакотерапии на показатели variability ритма сердца у больных артериальной гипертонией

Имеются данные о существовании определенной зависимости между выраженностью гипотензивного эффекта и показателями variability ритма сердца, а именно снижение АД, как правило, сопровождается улучшением показателей ВРС, особенно у пожилых людей [31]. А.Н. Флейшман и соавт. [145] на основе балльной оценки мощности очень низкочастотного компонента спектра (VLF) разработали систему подбора медикаментозной терапии больных с АГ. На первой ступени лечения в случаях снижения амплитуды VLF менее 30 баллов рекомендуется прием бета-блокаторов, при увеличении мощности VLF более 150 баллов – антагонистов кальция, а при нормальном уровне VLF – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. По мнению авторов, нормализация показателей ВРС в динамике является критерием эффективности подбора антигипертензивного препарата.

Считается, что ведущим в прогнозировании эффективности фармакотерапии β -адреноблокаторами у больных АГ является состояние симпатoadrenalовой системы [10]. Предполагается, что одним из механизмов антигипертензивного действия β -адреноблокаторов служит уменьшение центральной симпатической импульсации вследствие блокады β -адренорецепторов в головном мозге [93]. Динамика волновой структуры ритмокардиограммы, возникающая на фоне приема β -адреноблокаторов, свидетельствует о наличии модулирующей эффективности этих средств в отношении избыточных симпатических влияний на функцию синусового узла у больных АГ [157]. При изучении влияния атенолола на показатели ритмокардиограммы, регистрируемой в течение суток у молодых пациентов с АГ I степени, выявлено отчетливое снижение доли низко- и очень низкочастотных составляющих спектральной кривой, повышение степени

высокочастотных (вагусных) волн в общей совокупности кардиоинтервалов [17]. В результате лечения больных эссенциальной АГ атенололом в дозе 100 мг/сут в течение двух недель также обнаружено уменьшение общей ВРС и значимое уменьшением симпатических и увеличением парасимпатических влияний [264]. Терапия пролонгированным β -блокатором биспрололом оказывает положительное влияние на ВРС у больных АГ, причем в большей степени за счет парасимпатической модуляции [32]. Применение бетаксолола в виде монотерапии в течение 4-х недель у пациентов с ГБ приводило к снижению активности симпатического и повышению парасимпатического отдела ВНС [110].

Наряду с β -блокаторами на симпатическую активность косвенное влияние оказывают ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов I типа к ангиотензину и блокаторы кальциевых каналов [162]. По мнению В.А. Алмазова и соавт. [1], гипотензивное действие ингибиторов АПФ частично может быть обусловлено умеренным торможением активности СНС. Прием ингибитора АПФ эналаприла в течение двух недель вызывает повышение ВРС, преимущественно за счет высокочастотной составляющей, что расценивается как положительное влияние на вегетативный баланс, приводящее к предупреждению внезапной смерти [191]. При лечении больных АГ ингибитором АПФ лизиноприлом выявлены изменения показателей ВРС, свидетельствующих об ослаблении активности симпатического и преобладании активности парасимпатического отдела ВНС [52]. На фоне двухнедельного приема лизиноприла у 70% больных эссенциальной АГ наблюдалось снижение удельного веса колебаний очень низкой частоты в общем спектре, что, по мнению исследователей, отражает снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [33]. В то же время имеются данные о том, что у пациентов с АГ до 40 лет при условно нормальных значениях ВРС эффективная терапия лизиноприлом не изменяла её или снижала в процессе неэффективной

терапии, у пациентов старше 40 лет эффективная антигипертензивная терапия улучшала ВРС, а неэффективная – не влияла на нее [139].

На экспериментальных моделях с применением фиксированных доз различных блокаторов рецепторов ангиотензина II показана различная степень их влияния на активность симпатической нервной системы, так, в наибольшей степени симпатолитический эффект выражен у эпросартана [180,222], поэтому данный препарат можно рассматривать как перспективный для коррекции гиперактивации СНС при АГ [153]. На фоне лечения эпросартаном в течение 24-х недель отмечено блокирование активации СНС при ортостатической пробе, вероятно, за счет ослабления барорефлекторной регуляции сердечного ритма [34].

Негативной стороной дигидропиридиновых антагонистов кальция является активация на фоне их приема симпатической нервной системы с развитием рефлекторной тахикардии, а нередко и аритмий, что ограничивает применение этого класса препаратов у определенных категорий больных [106]. В исследовании у пожилых больных АГ сравнивался ингибитор АПФ эналаприл и блокатор кальциевых каналов нифедипин [245]. Эналаприл имел только гипотензивное действие и мало влиял на симпатический тонус, тогда как нифедипин, наряду с понижением АД, повышал симпатическую активность. Сочетание нифедипина с пропранололом позволяло избежать неблагоприятных влияний нифедипина и тем самым улучшить качество жизни больного АГ, достигая хорошего гипотензивного эффекта [115]. Сравнивая пролонгированные антагонисты кальциевых каналов амлодипин и нифедипин-ретард, японские исследователи [193] пришли к выводу, что нифедипин-ретард приводит к снижению парасимпатической активности одновременно с увеличением симпатической с наличием рефлекторной тахикардии, тогда как амлодипин не вызывал таких изменений. В другом исследовании у больных эссенциальной АГ также оценивалось влияние амлодипина, нифедипина короткого и ретардного действия на активность симпатического отдела

вегетативной нервной системы. После 4-х недель лечения только амлодипин не вызывал повышения симпатической активности у пациентов с АГ [203]. С. Bingrelli и соавт. [194] показали, что нифедипин с медленным контролируемым высвобождением (нифедипин ГИТС), пролонгированная форма верапамила и амлодипин не влияет на активность симпатической нервной системы. Однако в ряде исследований отмечено возрастание симпатического тонуса при лечении АГ амлодипином [76,85,192,235].

Используемые ранее клонидин и α -метилдопа зарекомендовали себя как эффективные антигипертензивные средства с благоприятным гемодинамическим профилем. По данным спектрального анализа ВРС, однократный прием клонидина в дозе 300 мкг приводил к увеличению высокочастотной (вагусной) составляющей спектра и длительности RR-интервалов как в группе больных мягкой ГБ, так и в контрольной группе, тогда как низкочастотные (симпатические) влияния уменьшались только у здоровых [268]. Несмотря на благоприятные метаболические эффекты, препараты центрального действия потеряли первостепенное значение из-за побочных эффектов: седации, импотенции, сухости во рту, синдрома отмены. Только открытие в 90-е годы I_1 -имидазолиновых рецепторов, вовлеченных в центральную регуляцию сосудистого тонуса, ознаменовало новую эру в создании этой группы лекарственных средств. Моксонидин и рилменидин – первые препараты, являющиеся селективными агонистами I_1 -имидазолиновых рецепторов, опыт использования которых стал настоящим «ренессансом» в применении препаратов с центральным механизмом действия [195]. Вследствие благоприятных метаболических эффектов селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов рекомендуются для лечения АГ в рамках метаболического синдрома, что является одним из ярких примеров клинко-патогенетического профилирования больных, учитываемого при подборе рациональной фармакотерапии [15].

Антигипертензивная и метаболическая эффективность моксонидина определяется его патогенетическим механизмом действия, заключающимся в регуляторном воздействии на симпатическую нервную систему [83]. Восстановление баланса симпатического и парасимпатического звеньев ВНС проявляется не только нормализацией сосудистого тонуса и АД, но и коррекцией ряда характеристик суточного профиля АД, являющихся важными прогностическими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний [108]. Рилменидин рекомендован для широкого использования в клинической практике для лечения больных АГ с повышенной активностью симпатoadреналовой системы [90].

Таким образом, изучение влияния антигипертензивных препаратов на нейрогуморальный профиль больных представляет практический интерес. Анализ ВРС является доступным инструментом как для исследования влияний на ВНС отдельных групп препаратов, так и для оптимизации индивидуализированной фармакотерапии АГ с клинико-патогенетических позиций.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В работе представлены результаты клинико-инструментального исследования 100 больных гипертонической болезнью I и II стадии по классификации ВОЗ в возрасте от 19 до 81 года (средний возраст $44,4 \pm 12,9$ года), из них I стадией страдали 33 человека (33%), II стадией - 67 человек (67%). Обследование и лечение пациентов происходило на базе кардиологического отделения Центральной городской больницы №7 г. Екатеринбурга в период с 2004 по 2006 год. У 19 из них (19%) диагноз гипертонической болезни установлен впервые, у остальных больных (81%) длительность заболевания (медиана и интерквартильный размах) составила 7,1 года (от 2 до 10 лет). Распределение по полу в основной группе не имело существенных различий: в ней было 52 мужчины (52%) и 48 женщин (48%). Степень АГ и стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) определялись в соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ (1999) и Российскими рекомендациями ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ (2004). У 55 больных (55%) диагностирована АГ 1-й степени, у 30 больных (30%) – 2-й степени, у 15 (15%) – АГ 3-й степени (рис.2.1.).

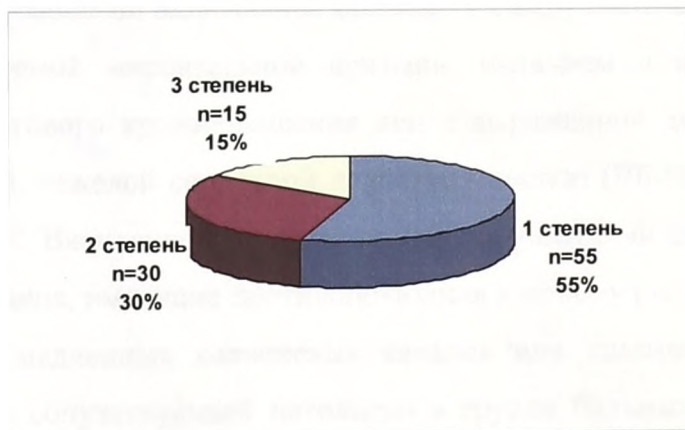


Рис.2.1. Распределение обследованных больных ГБ по степени АГ

До начала лечения систолическое АД в группе больных составило $157,1 \pm 10,6$ мм рт. ст., диастолическое - $95,4 \pm 8,3$ мм рт. ст.

Согласно проведенной стратификации, низкий риск ССО (риск 1) выявлен у 3 больных (3%), средний риск (риск 2) – у 28 больных (28%) , высокий риск (риск 3) - у 57 человек (57%), очень высокий риск (риск 4) - у 12 (12%) (рис.2.2.). Отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность отмечена у 70 больных (70%), курение – у 33 человек (33%).

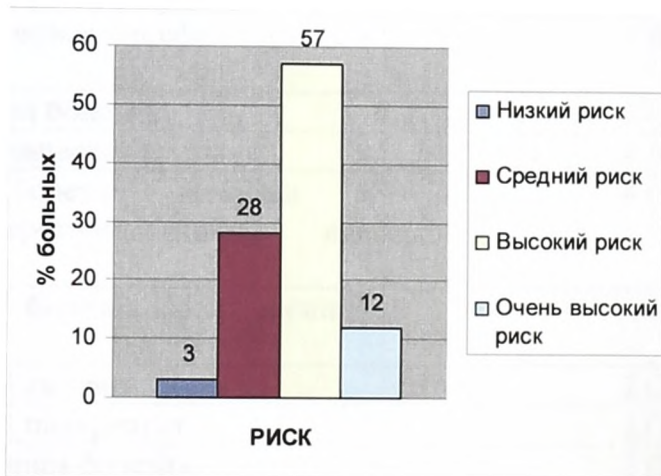


Рис. 2.2. Распределение обследованных больных ГБ по риску сердечно-сосудистых осложнений

В исследование не включались больные с симптоматическими АГ, ИБС, постоянной формой мерцательной аритмии, наличием в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения или с выраженной дисциркуляторной энцефалопатией, тяжелой сердечной недостаточностью (IIБ-III стадии по Н.Д. Стражеско - В.Х. Василенко), с выраженными нарушениями функции печени и почек, а также лица, имеющие противопоказания к приему β -адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов или тиазидных диуретиков. Характеристика сопутствующей патологии в группе больных представлена в табл. 2.1. Как видно из таблицы, среди сопутствующих заболеваний чаще

других встречались ожирение I степени, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника и атеросклероз аорты.

Таблица 2.1.

Характеристика сопутствующей патологии

Ожирение I ст.	17 (17%)
Ожирение II ст.	1 (1%)
Остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника (рентгенологически верифицированный)	13 (13%)
Атеросклероз аорты (по данным эхокардиографии)	9 (9%)
Дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадии	6 (6%)
Мочекаменная болезнь	5 (5%)
Экстрасистолическая аритмия	4 (4%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения	4 (4%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	4 (4%)
Хронический гастрит	2 (2%)
Хронический панкреатит	2 (2%)
Желчнокаменная болезнь	2 (2%)
Гипотиреоз	2 (2%)
Пароксизмальная мерцательная аритмия	1 (1%)
Хронический тонзиллит	1 (1%)
Хронический пиелонефрит	1 (1%)
Синдром позвоночной артерии	1 (1%)
Синдром апноэ во сне	1 (1%)
Сахарный диабет 2 типа	1 (1%)
Синдром диспластического сердца	1 (1%)

Контрольную группу №1 для сравнения с больными ГБ I стадии составили 30 практически здоровых человек (средний возраст $32,5 \pm 7,8$ года, 16 мужчин и 14 женщин). Контрольную группу № 2 для сравнения с больными ГБ II стадии составили 69 практически здоровых человек (средний возраст

45,1±7,1 года, 25 мужчин и 44 женщины). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

2.2. Методы исследования

Обследование больных АГ проводилось по общепринятой схеме: респрос, объективное исследование физическими методами, лабораторно-инструментальное исследование. Особое внимание уделяли установлению степени и длительности АГ, выявлению других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. На первом этапе выполнялись рутинные лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови и мочи, уровень глюкозы, мочевины и креатинина в сыворотке крови, общего холестерина и других показателей липидного спектра, электрокардиография в 12 общепринятых отведениях, исследование глазного дна. Эхокардиография проводилась на аппарате “Sim 5000 plus” в М- и В-режимах с определением конечно-диастолического размера левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу. По показаниям проводились также ультразвуковое исследование почек и дуплексное сканирование почечных артерий (при подозрении на нефрогенную АГ), при необходимости - консультация эндокринолога, невролога.

У 91 больного проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью осциллометрического аппарата АВРМ-02 (фирма “Meditech”, Венгрия), имеющего класс точности В/В [62]. В дневное время АД регистрировалось каждые 15 минут, в ночное – каждые полчаса. Анализировались следующие показатели СМАД: среднесуточное, среднедневное и средненочное значения систолического и диастолического АД; максимальные и минимальные значения АД за указанные выше промежутки времени; среднесуточное пульсовое давление (ПД). «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) - проценту времени, в течение которого величины АД выше пороговых значений (140/90 мм рт.ст. для

периода бодрствования и 120/80 мм рт.ст. для сна). Вариабельность АД рассчитывали как стандартные отклонения от средних значений АД в исследуемый период времени. Поскольку на суточную вариабельность АД существенное влияние оказывает степень ночного снижения АД (степень перепада “день-ночь”), оценка вариабельности АД проводилась отдельно для периода бодрствования и периода сна. В качестве нормативов вариабельности АД использовались следующие критические значения [120]: для САД – 15/15 мм рт.ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт.ст. (день/ночь). Пациентов относили к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений. Степень ночного снижения АД (СНС АД) рассчитывали в процентах по разнице между средними величинами АД за период бодрствования и сна, отнесенной к средним величинам АД в период бодрствования. Разделение суток на период бодрствования и сна проводилось по данным дневников пациентов. Поскольку на сегодняшний день нет единого подхода к анализу выраженности двухфазного суточного ритма АД и существуют по крайней мере 7 методов определения только достаточного ночного снижения АД, мы использовали определение нормального двухфазного ритма АД как степень ночного снижения среднего гемодинамического АД > 10% [53,268].

В зависимости от характеристик суточного ритма АД выделяли следующие группы больных [61,120,141]: нормальная (оптимальная) СНС АД (англ. dipper – «дипперы» - СНС АД 10-20%); недостаточная СНС АД (англ. non-dipper – «нондипперы» - СНС АД <10%), устойчивое повышение ночного АД (англ. night-peaker – «найтпикеры» - ночные значения АД превышают дневные - СНС АД < 0), повышенная степень ночного снижения АД (англ. over-dipper – «овердипперы» - чрезмерное снижение АД в ночное время - СНС АД > 20%).

В настоящее время для количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма используется высокоинформативный неинвазивный метод

анализа вариабельности ритма сердца [4,55,103,130,218]. Исследование вариабельности ритма сердца проводили на аппаратно-программном комплексе «ВНС-Ритм» (фирма «Нейрософт», Иваново, Россия), который предусматривает технически стандартизированный на территории Российской Федерации метод оценки так называемых «коротких записей» сердечного ритма и рекомендуется группой отечественных экспертов для использования в широкой практике [4]. Запись кардиоинтервалов осуществлялась в изолированной тихой комнате при комнатной температуре, в утренние часы (10⁰⁰-12⁰⁰) после 5-10 минут адаптации исследуемого. К исследованию приступали не ранее чем через 1,5-2 часа после еды. Пациентам рекомендовалось за 2 часа до исследования не курить и не употреблять кофе и крепкий чай, во время исследования не делать глубоких вдохов, не кашлять, не сглатывать слюну. Перед началом записи ЭКГ определяли наличие синусового ритма. Исследование проводили в исходном положении лежа на спине при спокойном дыхании – фоновая проба, а также в условиях активной ортостатической пробы (АОП). Продолжительность записи каждой пробы составляла 5 минут. Из анализа исключали отрезок ритмокардиограммы продолжительностью в одну минуту после смены положения тела («переходный период») в виду нестационарности процесса. Кроме того, после окончания записи наряду с автоматической системой выявления эктопических комплексов проводили визуальный контроль записанных кардиоциклов для ручной коррекции и устранения артефактов (помех, эктопических сокращений). Далее в автоматическом режиме проводился временной и спектральный анализ ВРС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии и Северо-Американского Электрофизиологического общества [218].

Временной анализ включал в себя статистический анализ изменений длительности R-R интервалов между последовательными синусовыми кардиоциклами. Использовали следующие временные параметры: R-R min, мс – минимальная продолжительность интервала R-R; R-R max, мс – максимальная

продолжительность интервала R-R; RRNN, мс – средняя длительность интервалов R-R – отражает конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм (NN – «normal to normal» - ряд нормальных интервалов R-R с исключением экстрасистол); SDNN (Standard deviation of the NN interval) , мс – стандартное отклонение от средней продолжительности NN интервалов – отражает общую вариабельность ритма сердца, обусловленную всеми периодическими составляющими сердечного ритма для данной записи, зависит от воздействия как симпатической, так и парасимпатической нервной системы; RMSSD (The square root of the mean squared differences of successive NN interval), мс – квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними NN-интервалами – используется преимущественно для оценки высокочастотного (вагусного) компонента спектра; CV, % - коэффициент вариации ($CV=SDNN/RRNN*100\%$) – характеризует, как и SDNN, интегральное влияние симпатических и парасимпатических механизмов регуляции на синусовый ритм, но позволяет учитывать и влияние ЧСС; pNN50, % - процент пар последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс – используется для ориентировочной оценки стационарности процесса и отражает активность парасимпатического отдела ВНС.

Спектральный анализ, проведенный на основе быстрого преобразования Фурье, позволил различить следующие компоненты спектральной мощности: HF (High Frequency) - высокочастотная составляющая спектра 0,15-0,4 Гц – основой этой составляющей является вагусная активность, обусловленная дыхательной аритмией, отражает колебания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; LF (Low Frequency) - низкочастотная составляющая спектра 0,04-0,15 Гц – характеризует преимущественно активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, происходящую под влиянием синокаротидного барорефлекса и вазомоторного центра продолговатого мозга; VLF (Very Low Frequency) - очень низкочастотный компонент спектра 0,003-0,04 Гц – характеризует влияние

высших надсегментарных вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр (церебральные эрготропные влияния), отражает состояние нейрогуморального (ренин-ангиотензин-альдостероновая система и др.) и метаболического уровней регуляции; TF (Total Frequency) - полный спектр частот, или общая мощность – отражает суммарную активность регуляторных механизмов. Мощность спектра оценивалась в абсолютных единицах - mc^2 – площадь под кривой спектра, соответствующая определенному частотному диапазону. Измерение LF и HF проводилось также в относительных (нормализованных) единицах (LFnu и HFnu), которые представляют собой относительный вклад каждой колебательной составляющей в общую мощность спектра, из которой вычитается мощность VLF: $LFnu = LF / (TP - VLF) \times 100$; $HFnu = HF / (TP - VLF) \times 100$. Для оценки вегетативного баланса вычисляли индекс симпатовагального взаимодействия - LF/HF, этим значением стремятся охарактеризовать соотношение (баланс) симпатических и парасимпатических влияний. Кроме того, использовали подход, апробированный Н.Б. Хаспекковой [30] и позволяющий оценивать состояние не только сегментарных (LF, HF), но и надсегментарных (VLF) механизмов вегетативной регуляции. Для этого рассчитывались относительные показатели, отражающие процентный вклад каждого спектрального компонента в общий спектр нейрогуморальной регуляции (%VLF, %LF и %HF), при этом показатель общей мощности спектра TP принимался за 100%.

2.3. Подход к фармакотерапии

До включения в исследование больные в течение 2-х недель не получали систематической антигипертензивной терапии («отмывочный период»). Однако небольшой части больных с АГ II и III степени был рекомендован эпизодический сублингвальный прием нифедипина для купирования гипертонических кризов.

Наш подход к фармакотерапии больных заключался в необходимости выделения индивидуального клинико-патогенетического варианта ГБ на основании данных о вегетативной регуляции сердечного ритма, полученных путем анализа вариабельности ритма сердца. Кроме того, при подборе индивидуализированной фармакотерапии учитывались степень АГ, стадия ГБ, риск сердечно-сосудистых осложнений, возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, данные о непереносимости лекарственных препаратов и аллергических реакциях. С учетом вышеперечисленного, нами выделены 2 группы больных для активного лечения:

- При преобладании тонуса симпатической нервной системы в покое и/или в случаях её избыточной активации при функциональной ортостатической пробе использовали пролонгированный селективный β -адреноблокатор бетаксолол (Локрен, Sanofi-Synthelabo, Франция) в дозе от 5 до 20 мг в сутки (средняя доза – 10 мг, интерквартильный размах 5; 10 мг), который получали 32 больных, из них 8 (25%) - комбинированную терапию с гидрохлортиазидом (Гипотиазид, Sanofi-Synthelabo, Chinoïn, Венгрия) в дозе 12,5 мг;

- При ваготонии покоя и/или сниженной активации симпатической нервной системы по данным функциональной пробы 30 больным назначался пролонгированный блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин (Нормодипин, Gedeon Richter, Венгрия) в дозе от 2,5 до 10 мг (средняя доза - 5 мг, интерквартильный размах 5; 5 мг), из них 20 человек (67%) получали комбинированную терапию с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг.

Кроме того, 5 больным для достижения гипотензивного эффекта в составе комбинированной терапии назначен третий препарат - ингибитор АПФ (эналаприл, лизиноприл в средних терапевтических дозах). Так, в «группе бетаксолола» его получали 2 человека (6%), в «группе амлодипина» – 3 человека (10%). Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы (через 2 недели в случае неудовлетворительного

гипотензивного эффекта). Продолжительность исследования составила 4 недели активного лечения. Критерием эффективности по данным СМАД считалось снижение среднесуточного диастолического АД на 5 мм рт. ст. и более от исходного уровня, а в качестве средних величин целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт. ст. для дневных и 120/70 мм рт. ст. для ночных часов [120,140,150]. Больные, достигшие оптимального уровня АД, продолжали прием препаратов в той же дозе, в ином случае проводилась коррекция терапии.

2.4. Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA V. 6.0 фирмы "StatSoft Inc" по общепринятым подходам [42,117]. Анализ нормальности распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Для проверки гипотезы о равенстве дисперсий признака в выборках с нормальным распределением использовали критерий Левена. В случае равенства дисперсий использовали стандартный t -критерий Стьюдента для независимых групп. В ином случае, а также для выборок, которые не являются нормально распределенными (таких оказалось большинство), применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни (при сравнении двух несвязанных выборок). Для парных сравнений двух связанных выборок применяли критерий Вилкоксона. Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Анализ связи отдельных признаков устанавливался с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для оценки влияния двух и более качественных или количественных независимых факторов на один количественный зависимый признак использовали многофакторный дисперсионный анализ с ковариатами (ANCOVA). Минимальный уровень доверительной вероятности был задан

равным 95%, то есть нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости p используемого статистического критерия принимал значения менее 0,05. При $p < 0,1$ констатировали тенденцию к различию. Результаты приведены в виде Me (P_{25} ; P_{75}) - медианы и интерквартильного размаха - 25-й и 75-й процентиля, а также $M \pm s$ - среднее значение \pm стандартное отклонение.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

3.1. Характеристика variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью I стадии

По данным временного анализа variability ритма сердца (табл. 3.1.), у больных ГБ I стадии в состоянии покоя (фоновая проба) по сравнению с практически здоровыми лицами оказались достоверно снижены максимальная продолжительность интервала RR (R-R max), общая variability ритма сердца (SDNN и CV, $p < 0,001$). Выявлено статистически значимое снижение показателей RMSSD и pNN50, отражающее уменьшение тонуса парасимпатического отдела ВНС. Частота сердечных сокращений в покое, а также все временные показатели ВРС при активной ортостатической пробе не имели существенных различий у больных по сравнению с контролем.

Как видно из таблицы 3.2, данные спектрального анализа ВРС свидетельствуют о снижении общей мощности спектра (TP) в покое у больных ГБ I стадии ($p = 0,003$). Произошло это за счет статистически значимого уменьшения всех составляющих спектра, выраженных в абсолютных значениях – VLF, LF и HF. Обнаружено достоверное снижение относительного вклада высокочастотной составляющей %HF в общую мощность спектра (24,4 против 33,2 %, $p = 0,013$), что отражает уменьшение активности парасимпатического отдела ВНС (рис. 3.1). Относительный вклад низкочастотного (%LF) и очень низкочастотного компонента (%VLF) не имел существенных отличий от контрольной группы. Тем не менее, соотношение активности симпатического отдела ВНС к парасимпатическому в сравниваемых группах различалось (рис.3.3). Так, активность симпатического отдела ВНС, выраженная в нормализованных единицах (LF погм, п.у.), относительно парасимпатического у больных ГБ I стадии оказалась увеличенной ($p = 0,012$), соответственно

активность парасимпатического отдела (HF norm, п.у.) - сниженной ($p=0,012$). Следствием этого явилось увеличение в группе больных индекса симпатовагального взаимодействия LF/HF ($p=0,014$). Необходимо отметить, что отличия в вегетативной регуляции у больных ГБ I стадии по сравнению с контролем были существенны в состоянии покоя (исходный вегетативный фон), тогда как при активной ортостатической пробе вегетативная регуляция достоверно не различалась (табл. 3.2.).

Таблица 3.1.
Показатели временного анализа ВРС у больных ГБ I стадии

Проба	Показатель	Больные ГБ I стадии (n=33)	Контрольная группа № 1 (n=30)	<i>p</i>
Фоновая проба	R-R min, мс	720±95	731±96	нд
	R-R max, мс	993±144	1087±181	0,027
	RRNN, мс	838 (778; 898)	880 (781; 975)	нд
	SDNN, мс	37 (28; 49)	57 (43; 68)	<0,001
	RMSSD, мс	28 (19; 44)	45 (35; 41)	<0,001
	pNN50, %	5,16 (1,29; 20,78)	23,89 (11,21; 39,43)	<0,001
	CV, %	4,86±1,96	6,62±1,88	<0,001
	ЧСС, уд. в мин	71,6±9,1	69,0±10,5	нд
Активная ортостати- ческая проба	R-R min, мс	631 (599; 660)	602 (560; 635)	нд
	R-R max, мс	825 (793; 869)	841 (779; 934)	нд
	RRNN, мс	723 (667; 750)	697 (659; 767)	нд
	SDNN, мс	35 (26; 40)	39 (29; 48)	нд
	RMSSD, мс	15 (11; 19)	18 (16; 28)	нд
	pNN50, %	0,50 (0,00; 1,25)	1,23 (0,34; 5,51)	нд
	CV, %	4,90±1,75	5,73±1,90	нд
	K30/K15	1,09 (1,06; 1,16)	1,11 (1,06; 1,20)	нд
	ЧСС, уд. в мин	84,6±10,7	85,0±10,8	нд

Показатели спектрального анализа ВРС у больных ГБ I стадии

Проба	Показатель	Больные ГБ I стадии (n=33)	Контрольная группа № 1 (n=30)	<i>p</i>
Фоновая проба	TP, мс ²	1580 (994; 3467)	3712 (1782; 4691)	0,003
	VLF, мс ²	649 (383; 1135)	975 (687; 1603)	0,046
	LF, мс ²	469 (317; 1134)	1099 (585; 1867)	0,011
	HF, мс ²	367 (195; 782)	1038 (556; 1812)	0,001
	LF norm, n.u.	59,7±12,5	49,7±17,7	0,012
	HF norm, n.u.	40,3±12,5	50,3±17,7	0,012
	LF/HF	1,68 (1,21; 2,11)	0,87 (0,61; 1,78)	0,014
	%VLF	41,2 (33,9; 45,3)	35,0 (30,1; 46,1)	нд
	%LF	35,3±8,3	31,0±10,7	нд
	%HF	24,4±9,5	33,2±15,7	0,013
Активная ортостати- ческая проба	TP, мс ²	1724 (899; 2302)	1932 (1269; 3101)	нд
	VLF, мс ²	703 (433; 1180)	845 (462; 1326)	нд
	LF, мс ²	538 (344; 910)	840 (376; 1498)	нд
	HF, мс ²	127 (66; 268)	183 (106; 505)	нд
	LF norm, n.u.	78,6±10,2	76,9±12,8	нд
	HF norm, n.u.	21,4±10,2	23,1±12,8	нд
	LF/HF	3,87 (2,65; 6,80)	3,54 (2,19; 8,70)	нд
	%VLF	47,1±14,3	43,0±18,5	нд
	%LF	41,7±13,2	43,9±16,8	нд
	%HF	8,6 (7,0; 14,0)	11,2 (5,8; 18,6)	нд

Таким образом, для больных ГБ I стадии в состоянии покоя наряду с уменьшением общей вариабельности ритма сердца характерна вегетативная дисрегуляция сегментарного отдела ВНС в виде снижения активности

парасимпатического отдела ВНС и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.

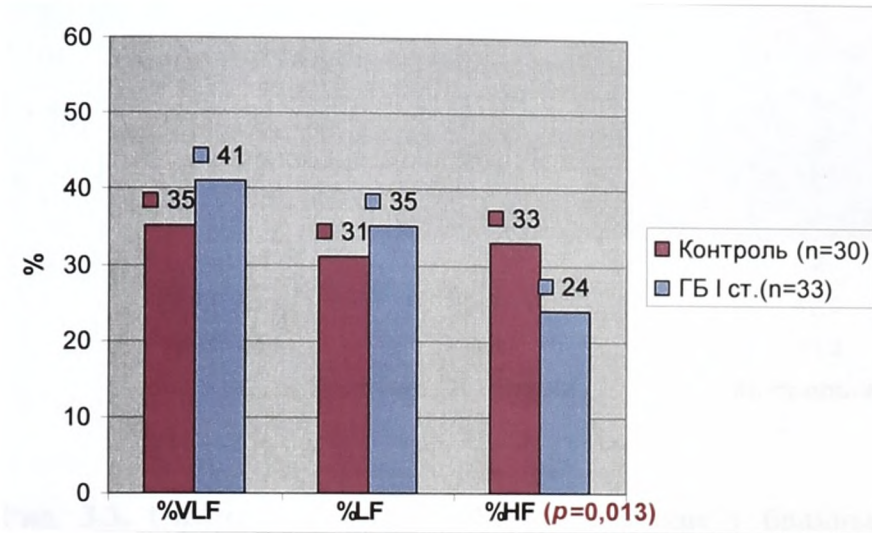


Рис. 3.1. Сравнение относительного вклада спектральных компонентов в общую мощность спектра ВРС в покое у больных ГБ I стадии и здоровых.

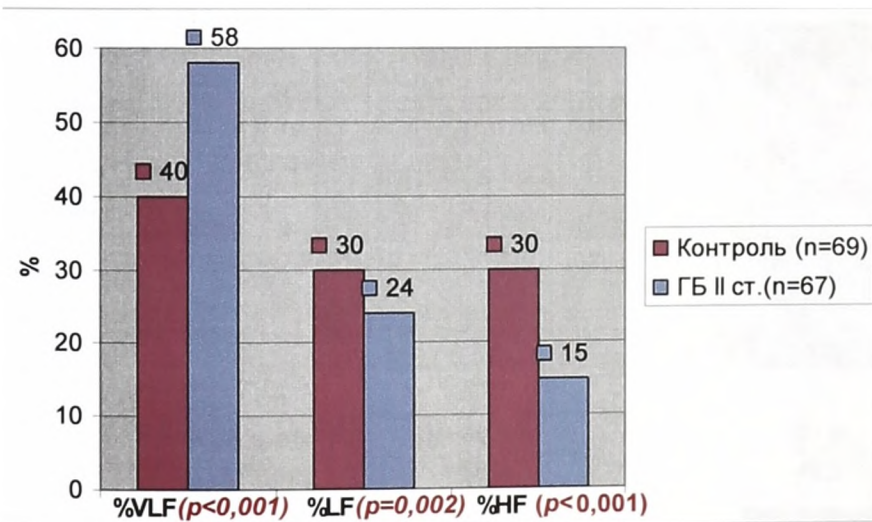


Рис. 3.2. Сравнение относительного вклада спектральных компонентов в общую мощность спектра ВРС в покое у больных ГБ II стадии и здоровых.

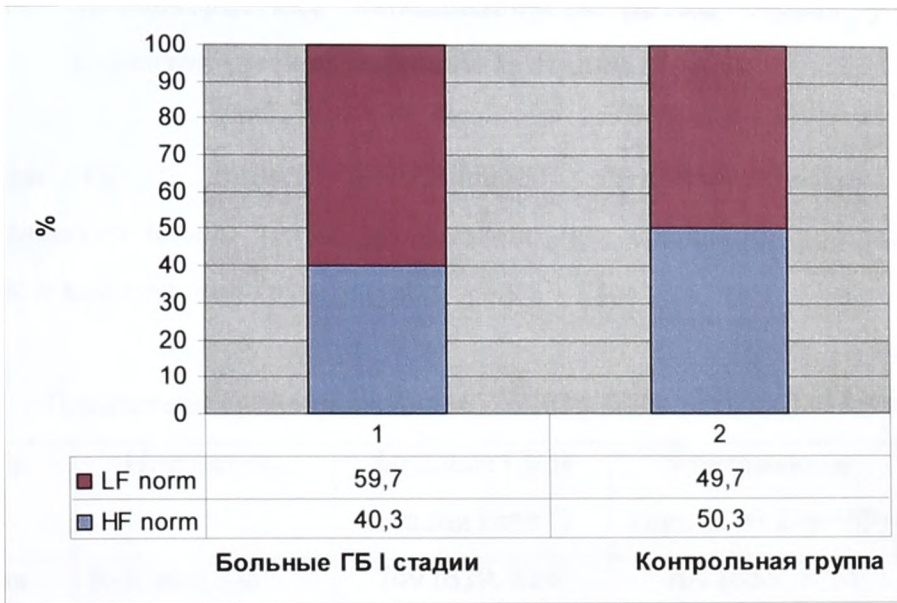


Рис. 3.3. Симпатовагальный баланс в покое у больных ГБ I стадии и здоровых (различия показателей между группами статистически значимы, $p=0,012$).

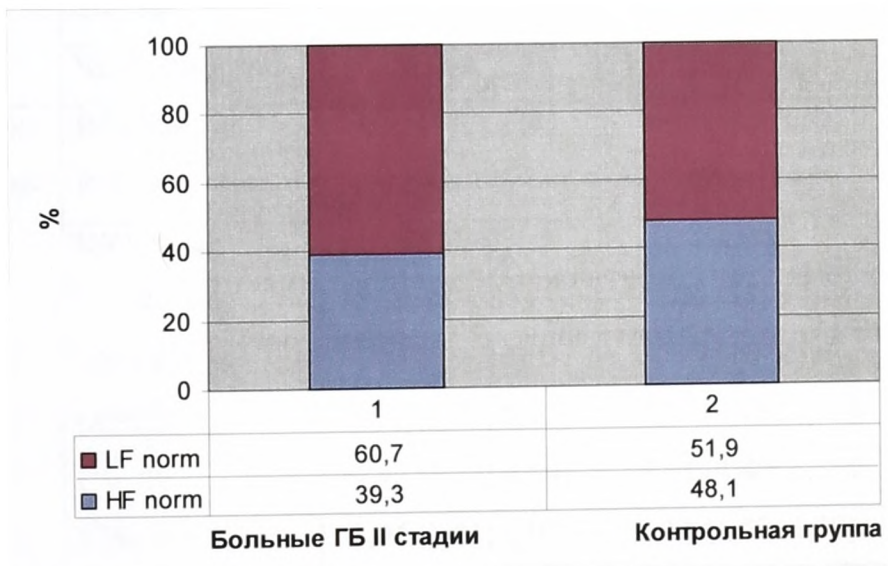


Рис. 3.4. Симпатовагальный баланс в покое у больных ГБ II стадии и здоровых (различия показателей между группами статистически значимы, $p=0,032$).

3.2. Характеристика вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью II стадии

При ГБ II стадии вегетативное функционирование оказалось принципиально иным, что было выявлено при сравнении показателей ВРС больных и контрольной группы (табл. 3.3.).

Таблица 3.3.

Показатели временного анализа ВРС у больных ГБ II стадии

Проба	Показатель	Больные ГБ II стадии (n=67)	Контрольная группа № 2 (n=69)	<i>p</i>
Фоновая проба	R-R min, мс	749 (639; 828)	701 (655; 775)	нд
	R-R max, мс	990 (863; 1119)	1029 (893; 1150)	нд
	RRNN, мс	852 (805; 943)	845 (779; 891)	нд
	SDNN, мс	33 (23; 40)	47 (38; 60)	<0,001
	RMSSD, мс	21 (12; 28)	40 (31; 54)	<0,001
	pNN50, %	1,10 (0,00; 4,28)	17,24 (8,96; 34,00)	<0,001
	CV, %	3,73 (2,73; 4,62)	5,32 (4,09; 7,63)	<0,001
	ЧСС, уд. в мин	70 (64; 75)	72 (68; 78)	нд
Активная ортостати- ческая проба	R-R min, мс	656 (570; 717)	600 (562; 660)	0,039
	R-R max, мс	850±143	864±114	нд
	RRNN, мс	752±123	737±92	нд
	SDNN, мс	26 (19; 35)	40 (32; 47)	<0,001
	RMSSD, мс	12 (8; 20)	19 (16; 25)	<0,001
	pNN50, %	0,00 (0,00; 0,92)	1,37 (0,78; 4,56)	<0,001
	CV, %	3,42 (2,72; 4,56)	5,53 (4,40; 6,15)	<0,001
	K30/K15	1,04 (1,01; 1,07)	1,11 (1,07; 1,18)	<0,001
	ЧСС, уд. в мин	79 (75; 92)	84 (75; 90)	нд

Отмечено снижение общей вариабельности сердечного ритма, о чем свидетельствует статистически значимое снижение SDNN и CV как в покое, так и при функциональной ортостатической пробе. Выявлено существенное снижение показателей RMSSD и pNN50 в покое и при АОП, отражающее снижение тонуса парасимпатического отдела ВНС. Частота сердечных сокращений не имела существенных различий у этой группы больных по сравнению с практически здоровыми лицами.

Спектральный анализ ВРС показал (табл. 3.4.), что общая мощность спектра (TP) в покое у больных исследуемой группы снижена ($p < 0,001$). Произошло это за счет статистически значимого уменьшения всех составляющих спектра, выраженных в абсолютных значениях – VLF, LF и HF. При выполнении активной ортостатической пробы эти показатели имели аналогичную направленность.

Спектральный анализ ВРС в состоянии покоя выявил у больных ГБ II стадии по сравнению со здоровыми существенное снижение доли как симпатических волн (%LF, $p = 0,002$), так и парасимпатических (%HF, $p < 0,001$), одновременно увеличился вклад в общий спектр гуморально-метаболических и церебральных эрготропных влияний (%VLF, $p < 0,001$), отражающих выраженную активацию надсегментарного отдела вегетативной нервной системы (рис.3.2). Вместе с тем соотношение активности симпатического отдела ВНС к парасимпатическому в сравниваемых группах в состоянии покоя различалось (рис.3.4). Так, активность симпатического отдела ВНС, выраженная в нормализованных единицах (LF norm, п.у.), относительно парасимпатического у больных ГБ II стадии оказалась увеличенной ($p = 0,032$), соответственно активность парасимпатического отдела (HF norm, п.у.) – сниженной ($p = 0,032$). Следствием этого явилось увеличение индекса симпатовагального взаимодействия LF/HF в группе больных по сравнению с контролем ($p = 0,025$).

Показатели спектрального анализа ВРС у больных ГБ II стадии

Проба	Показатель	Больные ГБ II стадии (n=67)	Контрольная группа № 2 (n=69)	<i>p</i>
Фоновая проба	TP, мс ²	1188 (591; 1749)	2057 (1474; 4077)	<0,001
	VLF, мс ²	601 (305; 1027)	822 (404; 1664)	0,031
	LF, мс ²	283 (128; 434)	798 (457; 1128)	<0,001
	HF, мс ²	154 (75; 376)	761 (421; 1145)	<0,001
	LF norm, н.у.	60,7±18,6	51,9±18,0	0,032
	HF norm, н.у.	39,3±18,6	48,1±18,0	0,032
	LF/HF	1,62 (0,87; 2,88)	0,95 (0,63; 2,05)	0,025
	%VLF	57,8±16,5	39,6±11,9	<0,001
	%LF	24,3 (18,1; 30,3)	30,2 (25,0; 38,8)	0,002
	%HF	14,6 (7,1; 25,8)	30,2 (17,8; 40,8)	<0,001
Активная ортостати- ческая проба	TP, мс ²	876 (476; 1588)	1937 (1292; 2675)	<0,001
	VLF, мс ²	458 (305; 844)	918 (611; 1280)	0,003
	LF, мс ²	226 (122; 484)	826 (410; 1119)	<0,001
	HF, мс ²	74 (30; 197)	182 (110; 325)	<0,001
	LF norm, н.у.	77,3 (62,4; 86,3)	78,8 (70,5; 88,5)	нд
	HF norm, н.у.	22,7 (13,7; 37,6)	21,2 (11,6; 29,5)	нд
	LF/HF	3,40 (1,66; 6,28)	3,71 (2,39; 7,66)	нд
	%VLF	63,8 (46,5; 77,4)	44,4 (26,4; 57,4)	<0,001
	%LF	23,8 (16,7; 36,6)	37,7 (30,9; 56,5)	<0,001
	%HF	7,1 (4,7; 15,1)	10,2 (6,5; 17,3)	нд

В данном случае преобладание симпатического отдела ВНС над парасимпатическим произошло на фоне существенного уменьшения активности обоих периферических отделов ВНС, однако снижение тонуса

парасимпатического отдела оказалось более существенным, что привело к относительному преобладанию на сегментарном уровне ВНС симпатического отдела.

Вегетативная регуляция при проведении функциональной ортостатической пробы у больных по сравнению со здоровыми характеризовалась сниженной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (%LF, $p < 0,001$) и избыточной активацией надсегментарного отдела ВНС (%VLF, $p < 0,001$).

Таким образом, для больных ГБ II стадии характерно снижение общей variability сердечного ритма, угнетение периферических вегетативных влияний (симпатических и парасимпатических) с переходом на гуморально-метаболический и надсегментарный церебральный уровни регуляции.

3.3. Анализ взаимосвязи показателей variability ритма сердца и основных клинических параметров у больных гипертонической болезнью

Анализ взаимосвязи показателей ВРС и клинических параметров у больных ГБ ($n=100$) проведен с помощью непараметрического рангового корреляционного анализа по Спирмену. Как видно из таблицы 3.5, большинство используемых в анализе показателей ВРС имели статистически значимые корреляции со стадией болезни, степенью АГ, риском сердечно-сосудистых осложнений, возрастом пациентов.

Стадия ГБ обратно коррелировала с показателями, определяющими ВРС в целом. Так, в состоянии покоя выявлены корреляции этого клинического параметра с CV ($r_s = -0,27$, $p = 0,007$), TP ($r_s = -0,24$, $p = 0,014$), при АОП – с SDNN ($r_s = -0,26$, $p = 0,008$), CV ($r_s = -0,33$, $p < 0,001$), TP ($r_s = -0,28$, $p = 0,005$). Данные коэффициенты корреляции указывают на снижение variability ритма сердца при возрастании стадии ГБ с I до II. Кроме того, обнаружены корреляции средней силы стадии болезни с относительным вкладом в общую мощность спектра в покое и при АОП низкочастотного компонента %LF (соответственно $r_s = -0,51$, $p < 0,001$; $r_s = -0,45$, $p < 0,001$) и очень низкочастотного

компонента %VLF ($r_s=0,51$, $p<0,001$; $r_s=0,37$, $p<0,001$), а также слабая корреляция - с высокочастотным компонентом %HF в покое ($r_s=-0,29$, $p=0,003$). Следовательно, по мере прогрессирования ГБ происходит снижение variability ритма сердца, редукция периферических вегетативных влияний на синусовый узел (симпатических и парасимпатических) с активацией надсегментарного отдела ВНС.

Таблица 3.5.

Корреляционный анализ клинических параметров и показателей variability сердечного ритма у больных ГБ (n=100)

Клинические параметры	Проба	Показатели ВРС	Коэффициент Спирмена (r_s)	p
1	2	3	4	5
Стадия ГБ	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,19	нд
		CV, %	-0,27	0,007
		TP, мс ²	-0,24	0,014
		%VLF	0,51	<0,001
		%LF	-0,51	<0,001
	%HF	-0,29	0,003	
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,26	0,008
		CV, %	-0,33	<0,001
		TP, мс ²	-0,28	0,005
		%VLF	0,37	<0,001
%LF		-0,45	<0,001	
%HF	-0,13	нд		
Степень АГ	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,32	0,001
		CV, %	-0,37	<0,001
		TP, мс ²	-0,35	<0,001
		%VLF	0,16	нд
		%LF	-0,13	нд
	%HF	-0,06	нд	
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,30	0,003
		CV, %	-0,40	<0,001
		TP, мс ²	-0,34	<0,001
		%VLF	0,39	<0,001
%LF		-0,38	<0,001	
%HF	-0,17	нд		

1	2	3	4	5
Риск сердечно-сосудистых осложнений	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,19	нд
		CV, %	-0,25	0,013
		TP, мс ²	-0,23	0,022
		%VLF	0,33	<0,001
		%LF	-0,32	0,001
		%HF	-0,18	нд
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,22	0,025
		CV, %	-0,31	0,002
		TP, мс ²	-0,26	0,009
		%VLF	0,37	<0,001
		%LF	-0,42	<0,001
%HF	-0,12	нд		
Возраст пациента	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,16	нд
		CV, %	-0,25	0,013
		TP, мс ²	-0,20	0,044
		%VLF	0,38	<0,001
		%LF	-0,35	<0,001
		%HF	-0,19	нд
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,21	0,038
		CV, %	-0,31	0,002
		TP, мс ²	-0,23	0,024
		%VLF	0,30	0,002
		%LF	-0,49	<0,001
%HF	0,15	нд		

В покое степень АГ обратно коррелировала с SDNN ($r_s=-0,32$, $p=0,001$), CV ($r_s=-0,37$, $p<0,001$), TP ($r_s=-0,35$, $p<0,001$), при АОП – с SDNN ($r_s=-0,30$, $p=0,003$), CV ($r_s=-0,40$, $p<0,001$), TP ($r_s=-0,34$, $p<0,001$). При активной ортостатической пробе обнаружены корреляции средней силы степени АГ с низкочастотным компонентом %LF ($r_s=-0,38$, $p<0,001$) и с очень низкочастотным компонентом %VLF ($r_s=0,39$, $p<0,001$). Это означает, что с увеличением степени АГ происходит снижение variability ритма сердца, а также уменьшение при ортостазе периферических симпатических влияний на синусовый узел и увеличение активности надсегментарного (церебрального) отдела ВНС.

Риск сердечно-сосудистых осложнений обратно коррелировал с показателями, определяющими ВРС в целом. Так, в состоянии покоя выявлены корреляции этого клинического параметра с CV ($r_s=-0,25$, $p=0,013$), TP ($r_s=-0,23$, $p=0,022$), при АОП – с SDNN ($r_s=-0,22$, $p=0,025$), CV ($r_s=-0,31$, $p=0,002$), TP ($r_s=-0,26$, $p=0,009$). Данные коэффициенты корреляции указывают на снижение вариабельности ритма сердца по мере увеличения сердечно-сосудистого риска. Как в покое, так и при ортостатической пробе выявлены корреляции средней силы риска ССО с низкочастотным компонентом %LF (соответственно $r_s=-0,32$, $p<0,001$; $r_s=-0,42$, $p<0,001$) и с очень низкочастотным компонентом %VLF ($r_s=0,33$, $p<0,001$; $r_s=0,37$, $p<0,001$). Это означает, что с увеличением риска ССО происходит снижение периферических симпатических влияний на синусовый узел и увеличение активности надсегментарного (церебрального) отдела ВНС.

Возраст пациентов обратно коррелировал с показателями, определяющими ВРС в целом. Так, в состоянии покоя выявлены корреляции этого клинического параметра с CV ($r_s=-0,25$, $p=0,013$), TP ($r_s=-0,20$, $p=0,044$), при АОП – с SDNN ($r_s=-0,21$, $p=0,038$), CV ($r_s=-0,31$, $p=0,002$), TP ($r_s=-0,23$, $p=0,024$). Данные коэффициенты корреляции указывают на снижение вариабельности ритма сердца по мере увеличения возраста пациентов. Как в покое, так и при ортостатической пробе выявлены корреляции средней силы возраста с низкочастотным компонентом %LF (соответственно $r_s=-0,35$, $p<0,001$; $r_s=-0,49$, $p<0,001$) и с очень низкочастотным компонентом %VLF ($r_s=0,38$, $p<0,001$; $r_s=0,30$, $p=0,002$). Это означает, что с увеличением возраста происходит снижение периферических симпатических влияний на синусовый узел и увеличение активности надсегментарного (церебрального) отдела ВНС.

Таким образом, анализируя вышеперечисленные результаты корреляционного анализа, можно сделать обобщенный вывод о снижении вариабельности ритма сердца с одновременным уменьшением сегментарных симпатических влияний и активацией надсегментарного отдела ВНС при

прогрессировании ГБ, увеличении степени АГ, риска сердечно-сосудистых осложнений и возраста пациентов.

Корреляционный анализ взаимосвязи «офисных» показателей АД и основных параметров ВРС (табл. 3.6) показал, что уровень систолического АД обратно коррелировал с определенными в покое СВ и ТР ($r_s = -0,20$, соответственно $p = 0,043$ и $0,05$). При активной ортостатической пробе обнаружена прямая корреляция САД с %VLF ($r_s = 0,28$, $p = 0,006$) и обратная - с %LF ($r_s = -0,32$, $p = 0,001$). Это свидетельствует о том, что по мере увеличения систолического АД происходит снижение ВРС в покое, уменьшение периферических симпатических влияний и усиление роли надсегментарного звена ВНС при ортостазе. Статически значимых корреляций диастолического АД и показателей ВРС в покое и при АОП не обнаружено.

Таблица 3.6.

Корреляционная связь «офисного» артериального давления и показателей ВРС у больных ГБ (n=100)

Показатель	Проба	Временной анализ ВРС				Спектральный анализ ВРС			
		SDNN	RMSSD	CV	pNN50	TP	%VLF	%LF	%HF
Систолическое АД	Фоновая проба	-0,16	-0,03	-0,20 (<i>p=0,043</i>)	-0,08	-0,20 (<i>p=0,05</i>)	0,04	-0,01	0,00
	Активная ортостатическая проба	-0,07	-0,02	-0,14	-0,05	-0,10	0,28 (<i>p=0,006</i>)	-0,32 (<i>p=0,001</i>)	-0,07
Диастолическое АД	Фоновая проба	-0,10	-0,02	-0,05	-0,10	-0,08	0,04	-0,05	0,00
	Активная ортостатическая проба	-0,06	0,05	-0,04	0,08	-0,10	0,15	-0,12	-0,08

Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1. Анализ взаимосвязи вариабельности ритма сердца и показателей суточного профиля артериального давления

Анализ взаимосвязи вариабельности ритма сердца и показателей суточного профиля артериального давления (СПАД) у больных ГБ ($n=91$) проведен с помощью непараметрического рангового корреляционного анализа по Спирмену (табл. 4.1). Как видно из таблицы 4.1, статистически значимых корреляций показателей ВРС и среднесуточного уровня систолического и диастолического АД не выявлено.

Степень ночного снижения АД слабо коррелировала с относительным вкладом в общую мощность спектра низкочастотного компонента %LF в покое ($r_s=0,23$, $p=0,033$). Следовательно, снижение степени ночного снижения АД сопровождается редукцией симпатических влияний на синусовый узел в состоянии покоя.

При активной ортостатической пробе обнаружены статически значимые корреляции степени ночного снижения АД и временных показателей SDNN и CV ($r_s=0,21$, $p=0,045$; $r_s=0,26$, $p=0,013$). Это отражает уменьшение вариабельности ритма сердца при АОП по мере снижения степени ночного снижения АД. Также обнаружена прямая слабая корреляция СНС АД с низкочастотным компонентом %LF ($r_s=0,21$, $p=0,045$) и обратная - с очень низкочастотным компонентом %VLF ($r_s=-0,22$, $p=0,039$). Это означает, что с уменьшением СНС АД происходит снижение при ортостазе периферических симпатических влияний на синусовый узел и увеличение активности надсегментарного (церебрального) отдела ВНС.

Таблица 4.1.

Корреляционный анализ показателей variability ритма сердца и параметров суточного профиля артериального давления у больных ГБ (n=91)

Параметры СПАД	Проба	Показатели ВРС	Коэффициент Спирмена (r _s)	p
1	2	3	4	5
Среднесуточное систолическое АД	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,03	нд
		CV, %	-0,06	нд
		TP, мс ²	-0,06	нд
		%VLF	-0,03	нд
		%LF	-0,02	нд
		%HF	0,12	нд
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,06	нд
		CV, %	-0,15	нд
		TP, мс ²	-0,10	нд
		%VLF	0,11	нд
		%LF	-0,09	нд
		%HF	-0,02	нд
Среднесуточное диастолическое АД	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,08	нд
		CV, %	-0,05	нд
		TP, мс ²	-0,05	нд
		%VLF	0,02	нд
		%LF	0,03	нд
		%HF	-0,02	нд
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,07	нд
		CV, %	-0,06	нд
		TP, мс ²	-0,11	нд
		%VLF	0,01	нд
		%LF	0,04	нд
		%HF	-0,02	нд
Степень ночного снижения АД	Фоновая проба	SDNN, мс	0,18	нд
		CV, %	0,21	нд
		TP, мс ²	0,18	нд
		%VLF	-0,10	нд
		%LF	0,23	0,033
		%HF	0,04	нд

1	2	3	4	5
Степень ночного снижения АД	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	0,21	0,045
		CV, %	0,26	0,013
		TP, мс ²	0,18	нд
		%VLF	-0,22	0,039
		%LF	0,21	0,045
		%HF	0,18	нд
Вариабельность систолического АД в дневные часы	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,11	нд
		CV, %	-0,15	нд
		TP, мс ²	-0,14	нд
		%VLF	0,12	нд
		%LF	-0,16	нд
		%HF	-0,02	нд
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,15	нд
		CV, %	-0,24	0,022
		TP, мс ²	-0,19	нд
		%VLF	0,39	<0,001
		%LF	-0,40	<0,001
		%HF	-0,15	нд
Вариабельность диастолического АД в дневные часы	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,04	нд
		CV, %	-0,06	нд
		TP, мс ²	-0,07	нд
		%VLF	0,08	нд
		%LF	-0,15	нд
		%HF	0,08	нд
	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,04	нд
		CV, %	-0,09	нд
		TP, мс ²	-0,04	нд
		%VLF	0,20	нд
		%LF	-0,26	0,014
		%HF	0,09	нд
Вариабельность систолического АД в ночные часы	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,10	нд
		CV, %	-0,14	нд
		TP, мс ²	-0,13	нд
		%VLF	-0,01	нд
		%LF	0,01	нд
		%HF	-0,01	нд
Вариабельность систолического АД в ночные часы	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,09	нд
		CV, %	-0,13	нд
		TP, мс ²	-0,08	нд
		%VLF	0,04	нд
		%LF	-0,20	нд
		%HF	0,20	нд

1	2	3	4	5
Вариабельность диастолического АД в ночные часы	Фоновая проба	SDNN, мс	-0,27	0,010
		CV, %	-0,29	0,006
		TP, мс ²	-0,28	0,007
		%VLF	0,04	нд
		%LF	-0,09	нд
		%HF	-0,01	нд
Вариабельность диастолического АД в ночные часы	Активная ортостатическая проба	SDNN, мс	-0,28	0,008
		CV, %	-0,27	0,010
		TP, мс ²	-0,26	0,012
		%VLF	0,08	нд
		%LF	-0,20	нд
		%HF	0,13	нд

Таким образом, нарушение циркадного ритма АД в виде его недостаточного ночного снижения у больных ГБ происходит с заинтересованностью периферических и центральных механизмов вегетативной регуляции, в частности, по мере снижения СНС АД наблюдается угнетение variability ритма сердца с уменьшением симпатических влияний и повышением активности надсегментарного звена ВНС. Однако эти вегетативные сдвиги в наибольшей степени выражены при функциональной ортостатической пробе и имеют слабую корреляционную связь со степенью ночного снижения АД.

Вариабельность систолического АД в дневные часы коррелировала с показателями ВРС только при АОП, в частности, с коэффициентом вариации CV ($r_s = -0,24$, $p = 0,022$), очень низкочастотным компонентом %VLF ($r_s = 0,39$, $p < 0,001$) и низкочастотным компонентом спектра %LF ($r_s = -0,40$, $p < 0,001$). Следовательно, повышение variability систолического АД во время бодрствования сопровождается угнетением при ортостазе variability ритма сердца, а также уменьшением симпатических периферических влияний и повышением активности надсегментарного звена ВНС.

Вариабельность диастолического АД в дневные часы обратно коррелировала только с низкочастотным компонентом спектра %LF при АОП ($r_s = -0,26$, $p = 0,014$), что отражает уменьшение периферических симпатических

влияний по мере роста вариабельности АД в период бодрствования. Вариабельность диастолического АД в ночные часы обратно коррелировала с показателями, определяющими ВРС в целом. Так, в состоянии покоя статистически значимы корреляции этого показателя с SDNN ($r_s=-0,27$, $p=0,01$), CV ($r_s=-0,29$, $p=0,006$), TP ($r_s=-0,28$, $p=0,007$), при АОП – с SDNN ($r_s=-0,28$, $p=0,008$), CV ($r_s=-0,27$, $p=0,01$), TP ($r_s=-0,26$, $p=0,012$). Данные коэффициенты корреляции указывают на снижение вариабельности ритма сердца при повышении вариабельности диастолического АД в ночные часы.

Таким образом, анализируя вышеперечисленные результаты, можно сделать вывод о наличии у обследованных больных ГБ корреляционной связи средней силы между некоторыми параметрами ВРС и показателем вариабельности АД в дневные часы, а также слабой связи – с диастолическим АД в дневные и ночные часы.

4.2. Оценка значения вегетативной регуляции в формировании патологического типа циркадного ритма артериального давления в виде его недостаточного ночного снижения

Для определения роли вегетативной регуляции в формировании патологического типа циркадного ритма артериального давления в виде его недостаточного ночного снижения был проведен сравнительный анализ показателей ВРС у больных ГБ II стадии с оптимальной и с недостаточной степенью ночного снижения АД. По данным суточного мониторирования АД (табл. 4.2.), 34 (54,9%) больных ГБ II стадии имели оптимальную степень ночного снижения АД (дипперы), 24 (38,7%) – недостаточную (нондипперы), 3 (4,8%) больных имели избыточную степень ночного снижения АД (овердипперы), 1 (1,6%) пациент – чрезмерное повышение АД в ночные часы (найтпикер). Больных ГБ I стадии с нарушенным циркадным ритмом АД (нондипперов) в анализ не включали, поскольку среди пациентов с этой

стадией болезни данный тип нарушения циркадного ритма встречается редко, по нашим данным, в 5 из 29 (17%) случаев.

Таблица 4.2.

Распределение больных ГБ II стадии по типу циркадного ритма АД (n=62)

Тип циркадного ритма АД	Абсолютное число больных	Относительная частота
Дипперы	34	54,9%
Нондипперы	24	38,7%
Овердипперы	3	4,8%
Найтпикеры	1	1,6%

Клинико-демографическая характеристика исследуемых больных ГБ II стадии с оптимальным (дипперы) и нарушенным (нондипперы) циркадным ритмом АД представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Клинико-демографическая характеристика исследуемых больных ГБ II стадии с оптимальным (дипперы) и нарушенным (нондипперы) циркадным ритмом АД (n=58)

Признак	Дипперы (n=34)	Нондипперы (n=24)	<i>p</i>
Возраст, лет	50,0±11,8	50,0±12,0	нд
Мужчины/Женщины	14/20	8/16	нд
Длительность АГ, лет	5,0 (3,0; 10,0)	5,0 (1,8; 20,0)	нд
Клиническое САД, мм рт. ст.	159,0±10,1	163,3±11,8	нд
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	95,9±8,9	97,9±10,8	нд
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	143,6±10,1	150,4±15,4	нд
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	84,4±7,9	88,9±12,5	нд
СНС АД, %	14,8±2,8	5,3±2,8	<0,001

Сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, уровню АД по данным клинического измерения и суточного мониторирования АД. Стратификационный признак – степень ночного снижения АД оказалась, что и следовало ожидать, в группе нондипперов значительно меньше, чем у дипперов (5,3 против 14,8 %, $p < 0,001$).

По данным временного анализа ВРС (табл. 4.4.), для больных нондипперов по сравнению с дипперами характерно в состоянии покоя (фоновая проба) снижение общей вариабельности ритма сердца, о чем свидетельствует снижение показателей SDNN (28 против 35 мс, $p = 0,009$) и CV (3,05 против 4,00 %, $p = 0,006$) (рис.4.1). Имеется также тенденция к уменьшению временного показателя RMSSD (17 против 21 мс, $p = 0,07$), отражающая склонность к уменьшению активности парасимпатического отдела ВНС.

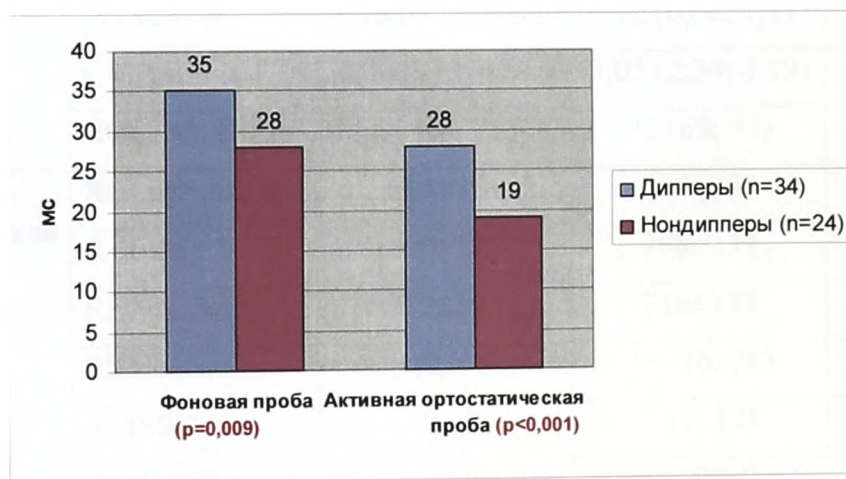


Рис. 4.1. Общая вариабельность ритма сердца по данным временного показателя SDNN у больных ГБ II стадии с оптимальным и нарушенным циркадным ритмом АД в покое и при АОП.

При активной ортостатической пробе у нондипперов аналогично фоновой пробе выявлено статистически значимое снижение показателей общей вариабельности ритма сердца SDNN (19 против 28 мс, $p < 0,001$) и CV (2,72 против 3,84 %, $p < 0,001$) (рис.4.1). Активность парасимпатического отдела ВНС при АОП оказалась сниженной, что выражается снижением в этой группе

RMSSD (9 против 15 мс, $p < 0,001$) и pNN50 (0,00 против 0,26, $p = 0,029$). Частота сердечных сокращений при фоновой пробе у нондипперов имела тенденцию к увеличению (73 против 68 в мин, $p = 0,08$), при АОП – не претерпела существенных изменений.

Таблица 4.4.
Показатели временного анализа ВРС у больных ГБ II стадии с оптимальным (дипперы) и нарушенным (нондипперы) циркадным ритмом АД (n=58)

Проба	Показатель	Дипперы (n=34)	Нондипперы (n=24)	p
Фоновая проба	R-R min, мс	753±117	731±121	нд
	R-R max, мс	1002±144	935±165	нд
	RRNN, мс	877±108	829±127	нд
	SDNN, мс	35 (27; 45)	28 (18; 36)	0,009
	RMSSD, мс	21 (15; 29)	17 (7; 25)	нд ^{0,07}
	pNN50, %	1,16 (0,27; 6,60)	0,72 (0,00; 1,43)	нд
	CV, %	4,00(3,13; 4,98)	3,05 (2,34; 4,19)	0,006
	ЧСС, уд. в мин	68 (64; 73)	73 (69; 75)	нд ^{0,08}
Активная ортостатическая проба	R-R min, мс	634±151	654±120	нд
	R-R max, мс	859±125	798±137	нд
	RRNN, мс	753±102	716±122	нд
	SDNN, мс	28 (23; 34)	19 (16; 26)	<0,001
	RMSSD, мс	15 (9; 23)	9 (5; 12)	<0,001
	pNN50, %	0,26 (0,00; 1,19)	0,00 (0,00; 0,00)	0,029
	CV, %	3,84 (3,11; 4,68)	2,72 (2,28; 3,33)	<0,001
	K30/K15	1,04 (1,01; 1,06)	1,03 (1,01; 1,06)	нд
	ЧСС, уд. в мин	79 (75; 92)	80 (76; 91)	нд

По данным спектрального анализа ВРС (табл. 4.5.), для нондипперов в состоянии покоя (фоновая проба) характерно снижение как общей мощности

спектра TP (799 против 1396 мс², $p=0,007$), так и отдельных её составляющих, выраженных в абсолютных значениях – VLF, LF и HF ($p<0,05$).

Таблица 4.5.

Показатели спектрального анализа ВРС у больных ГБ II стадии с оптимальным (дипперы) и нарушенным (нондипперы) циркадным ритмом АД (n=58)

Проба	Показатель	Дипперы (n=34)	Нондипперы (n=24)	<i>p</i>
Фоновая проба	TP, мс ²	1396 (944; 2338)	799 (352; 1259)	0,007
	VLF, мс ²	755 (481; 1225)	337 (249; 825)	0,01
	LF, мс ²	330 (181; 480)	165 (90; 350)	0,012
	HF, мс ²	184 (95; 409)	109 (37; 211)	0,022
	LF norm, n.u.	57,5±16,4	64,1±19,5	нд
	HF norm, n.u.	42,5±16,4	35,9±19,5	нд
	LF/HF	1,37 (0,77; 2,25)	2,4 (1,0; 3,8)	нд
	%VLF	57,2±15,3	59,1±19,3	нд
	%LF	23,4±7,8	24,3±10,5	нд
	%HF	19,3 (11,2; 25,8)	10,3 (4,4; 25,9)	нд
Активная ортостатическая проба	TP, мс ²	961 (670; 1425)	473 (365; 1232)	0,004
	VLF, мс ²	587 (394; 901)	361 (263; 532)	0,009
	LF, мс ²	263 (138; 403)	127 (69; 337)	0,024
	HF, мс ²	104 (48; 208)	31 (9; 75)	0,001
	LF norm, n.u.	75,5 (59,6; 79,8)	85,2 (68,1; 88,4)	0,023
	HF norm, n.u.	24,5 (20,2; 40,4)	14,8 (11,6; 31,9)	0,023
	LF/HF	3,08 (1,47; 3,96)	5,8 (2,2; 7,6)	0,023
	%VLF	60,6±16,8	64,2±18,8	нд
	%LF	24,1 (16,7; 35,8)	21,9 (16,9; 34,9)	нд
	%HF	10,6 (5,5; 16,1)	5,7 (2,6; 13,5)	0,039

Показатели, оценивающие относительное влияние разных уровней регуляции (надсегментарного - %VLF и сегментарного - %LF, %HF), не имели статистически значимых различий. Активность симпатического отдела ВНС относительно парасимпатического также не имела существенных различий. Так, индекс симпатовагального взаимодействия LF/HF в группе нондипперов составил 2,4 (от 1,0 до 3,8), в группе дипперов – 1,37 (от 0,77 до 2,25), $p > 0,1$.

При активной ортостатической пробе в группе нондипперов оказались сниженными аналогично фоновой пробе как общая мощность спектра TP (473 против 961 мс², $p=0,004$), отражающая уменьшение variability ритма сердца в целом, так и отдельные составляющие VLF, LF и HF, выраженные в абсолютных значениях ($p < 0,05$). Обнаружено статистически значимое снижение относительного вклада высокочастотной составляющей %HF в общую мощность спектра (5,7 против 10,6 %, $p=0,039$). Это отражает уменьшение активности парасимпатического отдела ВНС при АОП. Относительный вклад низкочастотного (%LF) и очень низкочастотного компонента (%VLF) в группе нондипперов не имел существенных отличий от группы дипперов (рис.4.2). Тем не менее, соотношение активности симпатического отдела ВНС к парасимпатическому в сравниваемых группах различалось (рис. 4.3). Так, при АОП активность симпатического отдела ВНС, выраженная в нормализованных (относительных) единицах (LF norm, n.u.), относительно парасимпатического у нондипперов оказалась увеличенной - 85,2 против 75,5 в группе дипперов ($p=0,023$), соответственно активность парасимпатического отдела (HF norm, n.u.) сниженной - 14,8 против 24,5 ($p=0,023$). Следствием этого явилось увеличение индекса симпатовагального взаимодействия LF/HF - 5,80 в группе нондипперов против 3,08 в группе дипперов ($p=0,023$).

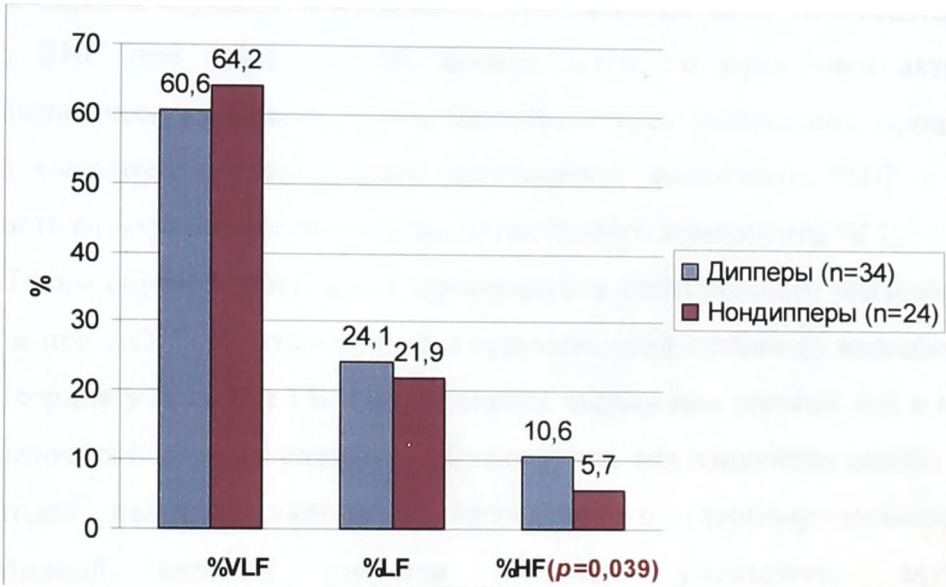


Рис. 4.2. Сравнение относительного вклада спектральных компонентов в общую мощность спектра ВРС у больных ГБ II стадии с оптимальным и нарушенным циркадным ритмом АД при активной ортостатической пробе.

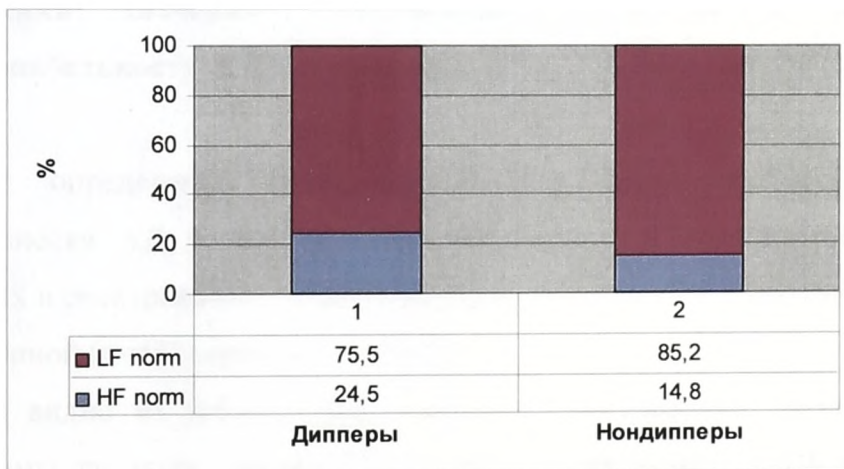


Рис. 4.3. Симпатовагальный баланс у больных ГБ II стадии с оптимальным и нарушенным циркадным ритмом АД при активной ортостатической пробе (различия показателей между группами статистически значимы, $p=0,023$).

В данном случае относительное увеличение активности симпатического отдела ВНС при АОП связано, прежде всего, со снижением активности парасимпатического отдела, о чем свидетельствует уменьшение процентного вклада высокочастотного (парасимпатического) компонента %HF в общую мощность спектра без увеличения низкочастотного компонента %LF.

Таким образом, результаты временного и спектрального анализов ВРС в покое и при АОП свидетельствуют о существенном снижении variability ритма сердца у больных ГБ с нарушенным циркадным ритмом АД в виде его недостаточного ночного снижения. Кроме этого, для пациентов данной группы характерно наличие дисбаланса сегментарного (периферического) звена вегетативной нервной системы в виде уменьшения активности парасимпатического отдела ВНС при функциональной ортостатической пробе и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.

4.3. Оценка значения вегетативной регуляции в повышении variability АД в течение суток

Для определения роли вегетативной регуляции в повышении variability АД в течение суток был проведен сравнительный анализ временных и спектральных показателей ВРС у больных ГБ с нормальной ($n=48$) и повышенной ($n=43$) variability АД.

Как видно из таблицы 4.6, пациенты сравниваемых групп оказались сопоставимы по полу, стадии ГБ, уровню клинического ДАД, а также по уровню среднесуточного САД и ДАД, полученного по данным суточного мониторинга АД. Однако больные ГБ с повышенной variability АД оказались значительно старше пациентов с нормальной variability АД - $48,9 \pm 13,5$ против $39,7 \pm 11,2$ года ($p < 0,001$). Степень АГ и уровень клинического

систолического АД у них также статически значимо выше, чем у пациентов с нормальной вариабельностью АД.

Таблица 4.6.
Клинико-демографическая характеристика исследуемых больных
ГБ с повышенной и нормальной вариабельностью АД (n=91)

Признак	Пациенты с повышенной вариабельностью АД (n=48)	Пациенты с нормальной вариабельностью АД (n=43)	<i>p</i>
Возраст, лет	48,9±13,5	39,7±11,2	<0,001
Мужчины/Женщины	21/27	26/17	нд
Степень АГ	2 (1; 2,5)	1 (1; 2)	0,009
Стадия ГБ	2 (1,5; 2)	2 (1; 2)	нд
Клиническое САД, мм рт. ст.	160,7±10,6	154,7±9,9	0,008
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	96,6±9,7	94,4±7,1	нд
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	146,1±14,3	142,5±9,6	нд
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	86,1±10,9	86,0±7,6	нд

Анализ влияния вариабельности АД (повышенная / нормальная) на показатели ВРС проведен с поправкой на степень АГ и возраст пациентов с помощью многофакторного дисперсионного анализа с учетом ковариат (ANCOVA). В качестве зависимой переменной выступали показатели ВРС, в качестве независимых группирующих переменных – степень АГ и вариабельность АД (повышенная / нормальная), в качестве ковариаты – возраст пациента. При использовании ANCOVA предварительно проверялись условия применимости метода (нормальность распределения и равенство дисперсий количественного признака в сравниваемых подгруппах). Показатели ВРС, имеющие ненормальное распределение, предварительно подвергались процедуре логарифмирования и представлены в виде $\log(x)$.

Результаты построения суммарной модели влияния вариабельности АД, степени АГ и возраста пациентов на показатели ВРС у больных ГБ представлены в табл. 4.7. Как видно из таблицы, только на часть показателей ВРС влияние вариабельности АД с учетом степени АГ и возраста пациентов оказалось статистически значимо. В дальнейшем анализе использовались только статистически значимые суммарные модели влияния вышеперечисленных факторов на показатели ВРС.

Таблица 4.7.

Результаты построения суммарной модели влияния вариабельности АД, степени АГ и возраста пациентов на показатели ВРС у больных ГБ (n=91)

Проба	Показатель ВРС	F-критерий	<i>p</i>
Фоновая проба	Log SDNN	2,26	0,045
	Log RMSSD	1,58	нд
	Log TP	2,93	0,012
	LF norm	1,05	нд
	HF norm	1,05	нд
	Log LF/HF	1,19	нд
	Log %VLF	2,35	0,038
	%LF	4,11	0,001
	Log %HF	1,72	нд
Активная ортостатическая проба	Log SDNN	1,67	нд
	Log RMSSD	1,82	нд
	Log TP	2,16	нд
	Log LF norm	5,49	<0,001
	Log HF norm	5,70	<0,001
	Log LF/HF	6,02	<0,001
	%VLF	3,79	0,002
	Log %LF	7,41	<0,001
	Log %HF	2,88	0,013

По результатам многофакторного дисперсионного анализа независимое от степени АГ и возраста больных влияние variability АД на временные и спектральные показатели ВРС не доказано, тогда как степень АГ и возраст пациентов оказывали статистически значимое независимое влияние на показатели ВРС (табл. 4.8).

Таблица 4.8.

Результаты многофакторного анализа влияния variability АД, степени АГ и возраста пациентов на показатели ВРС у больных ГБ (n=91)¹

Показатель ВРС	Вариабельность АД (повышенная/ нормальная)		Степень АГ		Возраст пациента (ковариата)		Взаимодействие факторов ²	
Фоновая проба								
	F	p	F	p	F	p	F	p
Log SDNN	0,01	нд	4,38	0,016	0,09	нд	0,76	нд
Log TP	0,02	нд	4,73	0,011	0,72	нд	0,44	нд
Log %VLF	0,18	нд	1,15	нд	5,91	0,017	0,69	нд
%LF	0,07	нд	3,31	0,042	10,65	0,002	0,56	нд
Активная ортостатическая проба								
	F	p	F	p	F	p	F	p
Log LFn	0,27	нд	1,40	нд	21,31	<0,001	3,20	0,046
Log HFn	0,70	нд	2,16	нд	20,98	<0,001	3,87	0,025
Log LF/HF	0,56	нд	2,01	нд	22,78	<0,001	3,82	0,026
%VLF	2,46	нд	3,07	нд	1,32	нд	0,82	нд
Log %LF	3,47	нд	2,38	нд	11,44	0,001	0,96	нд
Log %HF	0,14	нд	4,58	0,013	7,04	0,010	2,64	нд

¹ Суммарная модель влияния всех факторов на зависимую переменную (показатель ВРС) статистически значима ($p < 0,05$)

² Variability АД × Степень АГ

Общая вариабельность ритма сердца в покое (фоновая проба), по данным временного (Log SDNN) и спектрального анализов (Log TP), зависела только от степени АГ ($p < 0,05$). Активность надсегментарного звена вегетативной регуляции ритма сердца в покое (Log %VLF) зависела только от возраста пациентов ($F=5,91, p=0,017$). На активность симпатического звена ВНС в покое (%LF) оказывали независимое влияние как степень АГ ($F=3,31, p=0,042$), так и возраст пациентов ($F=10,65, p=0,002$).

Следует отметить, что на временные показатели ВРС при активной ортостатической пробе совместное одновременное влияние выше перечисленных факторов отсутствовало. На большинство log-преобразованных показателей спектрального анализа ВРС (LFn, HFn, LF/HF, %LF, %HF) при АОП влиял возраст пациентов независимо от вмешательства других рассматриваемых факторов ($p < 0,05$). Вместе с тем, на баланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС при активной ортостатической пробе оказывало независимое влияние взаимодействие факторов «Вариабельность АД × Степень АГ». Так, F-критерий взаимодействующих факторов для log-преобразованных LFn и HFn составил 3,20 и 3,87 соответственно ($p < 0,05$), для LF/HF – 3,82 ($p=0,026$).

Таким образом, один из важных показателей суточного профиля артериального давления – вариабельность АД, повышение которой рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, не оказывает независимого от других рассматриваемых факторов влияния на показатели ВРС. В большей степени показатели ВРС у больных ГБ зависят от степени АГ и возраста пациентов. Вместе с тем, является важным факт совместного влияния взаимодействующих между собой вариабельности АД и степени АГ на относительные спектральные показатели симпатовагального соотношения при активной ортостатической пробе.

Глава 5. ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В ОПТИМИЗАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Исходя из задачи исследования - оптимизировать фармакотерапию больных ГБ с учетом вегетативной регуляции ритма сердца, оценить её влияние на показатели вариабельности сердечного ритма и суточного профиля артериального давления, нами выделены две группы пациентов.

У больных с преобладанием тонуса симпатической нервной системы в покое и/или в случаях ее избыточной активации при активной ортостатической пробе ($n=32$) использовали пролонгированный селективный β -адреноблокатор бетаксолон («Группа бетаксолона»). У 8 (25%) больных данной группы проводилась комбинированная терапия с гидрохлортиазидом.

При ваготонии покоя и/или сниженной активации симпатической нервной системы по данным АОП ($n=30$) назначался пролонгированный блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин («Группа амлодипина»). У 20 (67%) пациентов этой группы использовалась комбинированная терапия с гидрохлортиазидом.

Основные клинико-демографические данные больных обеих групп приведены в табл. 5.1. Как видно из таблицы, средний возраст пациентов из «группы амлодипина» оказался больше, чем в «группе бетаксолона» ($p<0,001$), половой состав исследуемых групп также различался ($p=0,019$). В группе «амлодипина» отмечается статистически значимое преобладание женщин ($p=0,007$). Длительность заболевания также значимо различалась в сравниваемых группах ($p=0,018$), медиана и интерквартильный размах в «группе бетаксолона» составили 2 года (от 1,5 до 5 лет), в «группе амлодипина» - 5 лет (от 3 до 20 лет). Уровень клинического («офисного») систолического АД оказался выше в «группе амлодипина» ($p=0,018$). Таким образом, группы больных с различной вегетативной регуляцией системы кровообращения

оказались, что и следовало ожидать, неоднородны между собой по основным клинико-демографическим характеристикам.

Таблица 5.1.

Клинико-демографическая характеристика исследуемых больных ГБ в группах «бетаксолола» и «амлодипина»

Признак	«Группа бетаксолола» (n=32)	«Группа амлодипина» (n=30)	<i>p</i>
Возраст, лет	41,0±11,9	52,4±12,1	<0,001
Мужчины/Женщины	19/13	8/22	0,019
Длительность АГ, лет	2,0 (1,5; 5,0)	5,0 (3,0; 20,0)	0,018
Стадия ГБ	2 (1; 2)	2 (2; 2)	нд
Клинич. САД, мм рт. ст.	155,9±12,0	161,8±9,7	0,018
Клинич. ДАД, мм рт. ст.	95,5±8,4	95,8±9,9	нд
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	144,2±13,2	144,5±10,5	нд
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	87,2±10,5	84,3±8,7	нд
СНС АД, %	11,4±5,4	11,5±5,6	нд
Процент больных с повышенной вариабельностью АД	45%	64%	нд

5.1. Оценка влияния лечения бетаксололом на показатели вариабельности ритма сердца и суточного профиля артериального давления

По данным временного анализа ВРС (табл. 5.5.), на фоне лечения бетаксололом в течение четырех недель при фоновой и активной ортостатической пробах статистически значимо увеличились минимальная (R-R min), максимальная (R-R max) и средняя (RRNN) продолжительность интервала R-R, снизилась частота сердечных сокращений ($p<0,001$). Общая вариабельность ритма сердца (SDNN) увеличилась как в покое (на 53% от

исходного значения медианы, $p < 0,001$), так и при АОП (на 57%, $p = 0,004$). Коэффициент вариации (CV), характеризующий, как и SDNN, интегральное влияние вегетативных механизмов регуляции на ритм сердца, но позволяющий учитывать влияние ЧСС, статистически значимо вырос только при фоновой пробе (на 9%, $p = 0,025$). Отчетливо увеличился вклад высокочастотной (вагусной) составляющей (RMMSD) в исходном положении покоя (на 78%, $p < 0,001$) и при АОП (на 64%, $p = 0,001$), что отражает усиление активности парасимпатического звена вегетативной регуляции.

Таблица 5.5.

Динамика показателей временного анализа ВРС
у больных ГБ на фоне лечения в «группе бетаксолола» ($n=32$)

Проба	Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	<i>p</i>
Фоновая проба	R-R min, мс	700±94	807±143	<0,001
	R-R max, мс	914±150	1133±194	<0,001
	RRNN, мс	805±111	970±138	<0,001
	SDNN, мс	30 (22; 38)	46 (29; 59)	<0,001
	RMSSD, мс	18 (11; 29)	32 (19; 53)	<0,001
	pNN50, %	0,29 (0,00; 1,55)	8,59(0,34;22,54)	<0,001
	CV, %	3,71(2,74; 4,57)	4,05 (3,20; 6,12)	0,025
	ЧСС, уд. в мин	74 (68; 79)	65 (57; 70)	<0,001
Активная ортостатическая проба	R-R min, мс	603±101	765±103	<0,001
	R-R max, мс	792±121	989±145	<0,001
	RRNN, мс	684±91	871±117	<0,001
	SDNN, мс	23 (19; 34)	36 (27; 46)	0,004
	RMSSD, мс	11 (7; 17)	18 (12; 26)	0,001
	pNN50, %	0,00(0,00; 0,96)	0,99(0,00; 3,88)	0,008
	CV, %	3,54 (2,71; 4,68)	3,83 (3,03; 4,83)	нд
	K30/K15	1,04 (1,01; 1,08)	1,07 (1,03; 1,10)	нд
	ЧСС, уд. в мин	87 (80; 95)	69 (65; 77)	<0,001

Таблица 5.6.

Динамика показателей спектрального анализа ВРС
у больных ГБ на фоне лечения в «группе бетаксолола» (n=32)

Проба	Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	<i>p</i>
Фоновая проба	TP, мс ²	1018 (580; 1739)	1705 (876; 2905)	0,003
	VLF, мс ²	460 (335; 884)	728 (462; 1233)	нд
	LF, мс ²	227 (168; 497)	401 (167; 673)	нд
	HF, мс ²	129 (60; 328)	324 (134; 1111)	<0,001
	LF norm, n.u.	67,6±12,6	51,7±17,3	<0,001
	HF norm, n.u.	32,4±12,6	48,3±17,3	<0,001
	LF/HF	2,19 (1,61; 2,89)	1,00 (0,66; 1,82)	<0,001
	%VLF	55,4±17,2	49,1±18,4	нд
	%LF	29,4 (21,9; 38,4)	22,2 (18,4; 29,7)	нд
	%HF	15,3 (7,4; 20,1)	28,1 (13,0; 35,3)	<0,001
Активная ортостатическая проба	TP, мс ²	788 (470; 1575)	1347 (819; 1903)	нд
	VLF, мс ²	430 (271; 860)	583 (408; 1200)	0,045
	LF, мс ²	270 (134; 534)	307 (194; 574)	нд
	HF, мс ²	67 (30; 130)	142 (65; 222)	0,009
	LF norm, n.u.	83,3 (73,0; 88,4)	70,0 (55,3; 85,7)	<0,001
	HF norm, n.u.	16,7 (11,6; 30,0)	30,0 (14,3; 44,7)	<0,001
	LF/HF	4,99 (2,71; 7,63)	2,34 (1,24; 6,02)	0,033
	%VLF	55,2±16,1	57,9±18,0	нд
	%LF	35,8 (28,6; 41,7)	24,5 (19,8; 32,1)	0,015
	%HF	6,9 (4,6; 13,1)	9,5 (5,7; 16,2)	0,018

По данным спектрального анализа ВРС (табл. 5.6.), в этой группе больных общая мощность спектра (TP), физиологический смысл которой аналогичен SDNN, статистически значимо увеличилась только при исходной

фоновой пробе (на 68%, $p=0,003$), тогда как при АОП имелась только тенденция к её увеличению (на 71%, $p=0,092$).

При фоновой и активной ортостатической пробах отчетливо увеличилось влияние парасимпатического отдела ВНС на сердечный ритм, выраженное как в абсолютных единицах (HF, $p_{\text{фон}} < 0,001$, $p_{\text{аоп}} = 0,009$), так и в относительных (HF norm, $p_{\text{фон}} < 0,001$, $p_{\text{аоп}} < 0,001$). Активность симпатического отдела ВНС относительно парасимпатического на фоне лечения уменьшилась (LF norm, $p_{\text{фон}} < 0,001$, $p_{\text{аоп}} < 0,001$), соответственно исходный вегетативный дисбаланс в виде преобладания симпатической нервной системы сместился в сторону уравновешенности сегментарных вегетативных влияний, о чем свидетельствует также уменьшение индекса симпатовагального взаимодействия LF/HF при фоновой пробе (2,19 против 1,00, $p < 0,001$) и при АОП (4,99 против 2,34, $p = 0,033$). Аналогичную направленность имели показатели, отражающие процентный вклад каждого спектрального компонента в общий спектр. Так, увеличился процентный вклад в общий спектр высокочастотной (вагусной) составляющей (%HF, $p_{\text{фон}} < 0,001$, $p_{\text{аоп}} = 0,018$), уменьшилась доля низкочастотного (преимущественно симпатического) компонента при АОП (%LF, $p_{\text{аоп}} = 0,015$). Активность надсегментарного уровня регуляции, отражением которой является очень низкочастотная составляющая спектра %VLF, на фоне лечения существенно не изменилась.

Таким образом, по данным анализа ВРС, лечение бетаксалолом (в виде моно- и комбинированной с гидрохлортиазидом терапии) привело к увеличению вариабельности ритма сердца, нормализации нейрогуморальной регуляции за счет устранения чрезмерной симпатической стимуляции и снижения степени периферической парасимпатической недостаточности. На основании результатов исследования можно сделать заключение о том, что назначение больным ГБ с преобладанием тонуса симпатической нервной системы в покое и/или в случаях её избыточной активации при АОП кардиоселективного пролонгированного β -блокатора бетаксалолола способствует

коррекции вегетативной дисфункции и нормализации функционирования вегетативной нервной системы.

Таблица 5.2.

Динамика показателей суточного профиля артериального давления на фоне лечения в «группе бетаксолола» (n=31)

Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	Δ	<i>p</i>
САД _{ср} (24), мм рт.ст.	144,2±13,2	126,5±8,7	-18,0±9,6	<0,001
САД _{макс} (24), мм рт.ст.	179,4±16,1	157,2±13,0	-22,7±14,6	<0,001
САД _{мин} (24), мм рт.ст.	113,0±12,8	99,6±10,4	-13,4±13,2	<0,001
ИБ САД (24), %	67,7±23,4	27,0±20,4	-40,8±17,3	<0,001
ИП САД (24), мм рт.ст./ч	316,3±269,5	86,3±94,8	-236,6±235,3	<0,001
ДАД _{ср} (24), мм рт.ст.	87,2±10,5	75,4±7,9	-12,0±5,8	<0,001
ДАД _{макс} (24), мм рт.ст.	112,5±12,8	101,9±12,1	-10,4±8,8	<0,001
ДАД _{мин} (24), мм рт.ст.	61,9±9,9	51,7±8,4	-10,3±9,2	<0,001
ИБ ДАД (24), %	45,1±30,3	18,4±20,4	-27,2±20,9	<0,001
ИП ДАД (24), мм рт.ст./ч	142,1±174,2	39,9±86,3	-104,5±112,8	<0,001
ПД (24), мм рт.ст.	57,2±8,0	51,4±6,1	-5,8±7,6	<0,001
ЧСС _{ср} (24), уд. в мин.	77,3±9,5	66,6±7,7	-11,3±7,5	<0,001
САД _{ср} (день), мм рт.ст.	148,5±11,9	129,9±8,5	-19,0±9,5	<0,001
ДАД _{ср} (день), мм рт.ст.	90,8±9,7	79,2±7,9	-11,7±5,2	<0,001
САД _{ср} (ночь), мм рт.ст.	133,7±16,7	118,0±10,7	-15,8±13,3	<0,001
ДАД _{ср} (ночь), мм рт.ст.	78,3±12,5	66,3±9,8	-12,2±9,1	<0,001

На фоне четырехнедельной терапии, по данным СМАД, в «группе бетаксолола» достоверно уменьшились средние, максимальные и минимальные за сутки значения САД и ДАД (табл. 5.2.). Так, среднесуточное САД снизилось на 18,0±9,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), среднесуточное ДАД уменьшилось на 12,0±5,8 мм рт.ст. ($p<0,001$). Индекс времени («гипертонической нагрузки») САД за

сутки уменьшился на $40,8 \pm 17,3\%$ ($p < 0,001$), соответственно аналогичный индекс ДАД - на $27,2 \pm 20,9\%$ ($p < 0,001$). Значительно уменьшились индексы площади САД и ДАД за сутки ($p < 0,001$). В дневные часы среднее САД снизилось на $19,0 \pm 9,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), соответственно ДАД - на $11,7 \pm 5,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В ночные часы среднее САД снизилось на $15,8 \pm 13,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД - на $12,2 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) (рис.5.1). Проводимая терапия привела к статистически значимому уменьшению среднесуточного пульсового АД ($p < 0,001$). Среднесуточная частота сердечных сокращений снизилась на $11,3 \pm 7,5$ уд. в мин ($p < 0,001$).

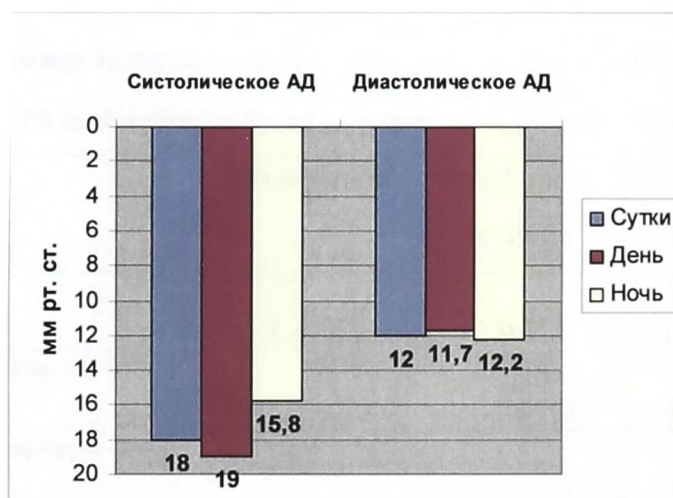


Рис. 5.1. Величина снижения систолического и диастолического АД в «группе бетаксолола» (по данным СМАД, $p < 0,05$).

В «группе бетаксолола» у 14 (45%) пациентов отмечена повышенная вариабельность АД. У 11 из 14 (79%) больных с исходно повышенной вариабельностью АД в течение суток на фоне лечения произошла нормализация вариабельности АД ($p = 0,006$). В целом по группе проводимая терапия привела к значимому уменьшению вариабельности САД в дневные часы ($p < 0,001$). Вместе с тем вариабельность САД в ночные часы, а также вариабельность ДАД не претерпела существенных изменений (табл. 5.3.).

В данной группе 12 (39%) пациентов имели недостаточную степень ночного снижения АД. На фоне лечения отмечена тенденция к увеличению степени ночного снижения АД (СНС АД увеличилась на $1,5 \pm 5,9\%$, $p=0,096$) (табл. 5.3.). Анализ динамики степени ночного снижения АД, проведенный отдельно для подгруппы дипперов и нондипперов, показал различный характер изменений этого показателя. В подгруппе дипперов СНС АД на фоне лечения не имела статистически значимых изменений. В подгруппе нондипперов СНС АД на фоне лечения достоверно увеличилась, прирост составил в среднем $5,5 \pm 4,9\%$ ($p=0,003$).

Таблица 5.3.

Динамика показателей суточного ритма и вариабельности артериального давления на фоне лечения в «группе бетаксолола» (n=31)

Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	Δ	p
СНС АД, %	$11,4 \pm 5,4$	$12,9 \pm 5,6$	$1,5 \pm 5,9$	нд ^{0.096}
Подгруппа – Дипперы (n=19) СНС АД, %	$15,2 \pm 2,0$	$14,3 \pm 5,0$	$-1,0 \pm 5,1$	нд
Подгруппа – Нондипперы (n=12) СНС АД, %	$5,5 \pm 3,1$	$10,6 \pm 5,9$	$5,5 \pm 4,9$	0,003
ВАР САД (день), мм рт.ст.	$13,8 \pm 3,3$	$11,4 \pm 2,5$	$-2,6 \pm 3,6$	<0,001
ВАР ДАД (день), мм рт.ст.	$10,1 \pm 2,4$	$10,2 \pm 2,1$	$0,1 \pm 2,8$	нд
ВАР САД (ночь), мм рт.ст.	$11,3 \pm 3,3$	$11,7 \pm 3,4$	$0,2 \pm 4,1$	нд
ВАР ДАД (ночь), мм рт.ст.	$8,9 \pm 2,9$	$9,4 \pm 2,3$	$0,4 \pm 3,5$	нд

В целом по группе статистически значимых различий относительных частот встречаемости больных с различными типами циркадного ритма АД на фоне терапии не выявлено ($p>0,05$) (табл. 5.4.). На фоне терапии из 12 больных с недостаточной степенью ночного снижения АД 5 перешли в категорию дипперов, 1 – в овердипперы, 6 пациентов остались в категории нондипперов. В подгруппе дипперов у 16 из 19 больных физиологический суточный ритм АД

не изменился, у 3 больных произошло искажение суточного ритма АД, потребовавшее в дальнейшем коррекции (2 человека перешли в категорию нондипперов, 1 – овердипперов).

Таблица 5.4.

Динамика распределения больных с различными типами циркадного ритма АД на фоне четырехнедельной фармакотерапии в «группе бетаксолола» (n=31)

Тип циркадного ритма АД	До лечения		Через 4 нед. лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Дипперы	19	61	21	68
Нондипперы	12	39	8	26
Овердипперы	-	-	2	6

Таким образом, по данным СМАД, на фоне четырехнедельной фармакотерапии β -блокатором бетаксололом в средней дозе 10 мг в сутки (в виде моно- и комбинированной с гидрохлортиазидом терапии) отмечено достоверное положительное влияние её на большинство показателей суточного профиля артериального давления больных ГБ, у 26 (84%) пациентов отмечен хороший гипотензивный эффект, целевой уровень по среднесуточным значениям АД достигнут в дневные часы у 21 (68%) больного, в ночные часы - у 16 (52%), за сутки – у 14 (45%) больных. Антигипертензивная терапия у 5 (16%) пациентов в течение четырех недель оказалась низкоэффективной и потребовала коррекции. У 79% пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД в течение суток на фоне лечения произошла нормализация вариабельности АД.

В качестве клинического примера положительного влияния бетаксолола на состояние больного ГБ с вегетативной дисфункцией по типу гиперсимпатикотонии приводим выписку из истории болезни.

Больной Д., 21 года, студент поступил в клинику с жалобами на ежедневные головные боли, общую слабость, повышенную утомляемость, нарушение сна. Страдает АГ в течение 2-х лет. За медицинской помощью ранее не обращался, антигипертензивную терапию не получал. Установлен диагноз: Гипертоническая болезнь I стадии. Степень 1. Риск ССО 2.

По данным СМАД, среднесуточное САД составило 130 мм рт.ст., соответственно ДАД – 78 мм рт.ст. Индекс времени за сутки САД – 29%, ДАД – 8,4%, причем в дневные часы ИВ САД составил – 40%, т.е. в 40% измерений АД в дневные часы обнаружены повышенные цифры АД. СНС АД составила 16,5%, на основании чего больной отнесен к группе дипперов – нормальный уровень ночного снижения АД. Кроме того, у пациента наблюдалось повышение вариабельности систолического АД в дневные часы – 16,2 м рт.ст.

По данным анализа ВРС, общая вариабельность ритма сердца в покое не снижена, наблюдается ее умеренное снижение при выполнении АОП. Баланс сегментарного звена ВНС характеризуется преобладанием активности симпатического отдела ВНС. Так, индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF в покое составил 1,77, при АОП – 12,3 (рис. 5.2).

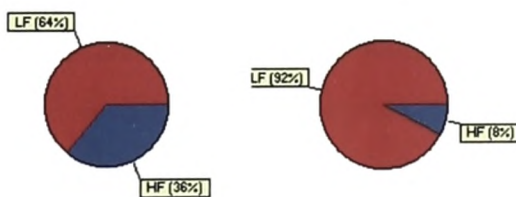


Рис. 5.2. Преобладание симпатических влияний (LF) в покое и при АОП на интактном фоне у больного ГБ.

Больному проводилось лечение бетаксололом (локреном) в дозе 20 мг/сут. На фоне этого произошло значительное улучшение самочувствия, достижение целевых значений АД при «офисном» измерении и при СМАД. Среднесуточное САД снизилось на 16 мм рт.ст. и составило 114 мм рт.ст., ДАД соответственно – на 15 мм рт.ст. и составило 63 мм рт.ст. Уменьшилась ЧСС с

86 до 60 уд. в мин. СНС АД - 15,6%, т.е. больной сохранил нормальный уровень ночного снижения АД. Уменьшилась вариабельность систолического АД в дневные часы, вследствие чего пациент стал относиться к группе больных с нормальной вариабельностью АД.

По данным анализа ВРС, на фоне лечения произошел существенный рост общей вариабельности ритма сердца как в покое, так и при АОП. Баланс отделов периферического звена ВНС стал характеризоваться смешанным (сбалансированным) типом в покое и адекватной активацией СНС при выполнении АОП (рис. 5.3).

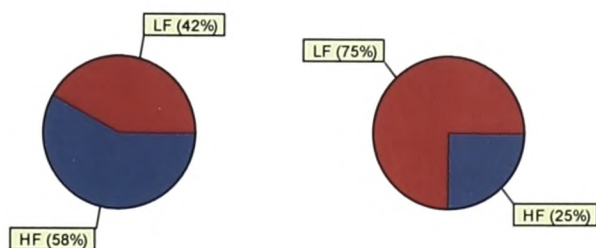


Рис. 5.3. Симпатовагальный баланс в покое и при АОП на фоне лечения бетаксололом у больного ГБ.

Таким образом, анализ ВРС помог верифицировать у больного ГБ вегетативную дисфункцию по типу симпатикотонии, что привело к закономерному назначению β -блокатора бетаксолола. В результате лечения наступило клиническое улучшение, достижение целевого уровня АД, проведена коррекция вегетативной дисфункции в виде увеличения ВРС и адекватного взаимоотношения сегментарных вегетативных влияний.

5.2. Оценка влияния лечения амлодипином на показатели вариабельности ритма сердца и суточного профиля артериального давления

На фоне четырехнедельного лечения амлодипином у больных ГБ с исходной ваготонией и/или с недостаточной реактивностью симпатического звена ВНС при АОП, по данным временного (табл. 5.10.) и спектрального (табл. 5.11.) анализов ВРС, существенных изменений ни одного показателя не произошло.

Таблица 5.10.

Динамика показателей временного анализа ВРС
у больных ГБ на фоне лечения в «группе амлодипина» (n=30)

Проба	Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	<i>p</i>
Фоновая проба	R-R min, мс	747±137	708±147	нд
	R-R max, мс	1029±147	1051±193	нд
	RRNN, мс	886±111	881±106	нд
	SDNN, мс	35 (31; 47)	35 (28; 47)	нд
	RMSSD, мс	23 (15; 44)	25 (15; 43)	нд
	pNN50, %	1,48(0,62;12,03)	1,65 (0,00; 6,89)	нд
	CV, %	4,06 (3,25;4,98)	4,04 (3,18;5,04)	нд
	ЧСС, уд. в мин	68,8±8,9	69,6±8,4	нд
Активная ортостатическая Проба	R-R min, мс	633±167	667±120	нд
	R-R max, мс	892±147	885±169	нд
	RRNN, мс	777±113	761±105	нд
	SDNN, мс	32 (24; 37)	28 (21; 36)	нд
	RMSSD, мс	15 (12; 23)	13 (9; 18)	нд
	pNN50, %	0,29 (0,00;0,03)	0,11 (0,00;0,63)	нд
	CV, %	4,30 (3,00;4,87)	3,56 (2,98;4,54)	нд
	ЧСС, уд. в мин	79 (75; 83)	81 (72; 88)	нд

Динамика показателей спектрального анализа ВРС
у больных ГБ на фоне лечения в «группе амлодипина» (n=32)

Проба	Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	<i>p</i>
Фоновая проба	TP, мс ²	1278 (990; 2337)	1222 (729; 2197)	нд
	VLF, мс ²	683 (482; 1217)	727 (381; 952)	нд
	LF, мс ²	342 (181; 491)	266 (140; 502)	нд
	HF, мс ²	245 (127; 652)	233 (107; 475)	нд
	LF norm, n.u.	56,5±17,8	55,7±19,4	нд
	HF norm, n.u.	43,5±17,8	44,3±19,4	нд
	LF/HF	1,10 (0,73; 2,69)	1,30 (0,65; 2,60)	нд
	%VLF	53,2±18,8	52,3±17,0	нд
	%LF	23,9 (19,0; 31,3)	22,7 (15,5; 28,6)	нд
	%HF	20,0 (10,4; 32,3)	17,7 (12,2; 25,9)	нд
Активная ортостатическая проба	TP, мс ²	1361 (670; 2051)	978 (650; 1636)	нд
	VLF, мс ²	588 (430; 1180)	580 (424; 974)	нд
	LF, мс ²	264 (138; 484)	196 (103; 353)	нд
	HF, мс ²	122 (48; 327)	70 (34; 145)	нд
	LF norm, n.u.	67,2 (52,5; 78,3)	74,4 (60,3; 81,9)	нд
	HF norm, n.u.	32,8 (21,7; 47,5)	25,6 (18,1; 39,4)	нд
	LF/HF	2,05 (1,11; 3,60)	2,91 (1,52; 4,51)	нд
	%VLF	67,7 (43,1; 74,1)	73,3 (58,9; 79,2)	нд
	%LF	24,3 (15,0; 35,8)	18,7 (15,0; 27,2)	нд
	%HF	9,8 (6,0; 21,4)	7,2 (4,0; 11,7)	нд

Это отражает сохранение прежней «модели» вегетативной регуляции и отсутствие возможного негативного влияния амлодипина на вариабельность

сердечного ритма в виде её уменьшения и рефлекторной активации симпатической нервной системы.

На фоне четырехнедельной терапии, по данным СМАД, в «группе амлодипина» также достоверно уменьшились средние, максимальные и минимальные за сутки значения САД и ДАД (табл. 5.7.).

Таблица 5.7.

Динамика показателей суточного профиля артериального давления
на фоне лечения в «группе амлодипина» (n=28)

Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	Δ	<i>p</i>
САД _{ср} (24), мм рт.ст.	144,5±10,5	126,9±8,7	-17,5±10,4	<0,001
САД _{макс} (24), мм рт.ст.	184,9±14,5	160,2±11,3	-25,3±14,8	<0,001
САД _{мин} (24), мм рт.ст.	111,2±14,2	99,8±10,4	-11,8±10,8	<0,001
ИБ САД (24), %	68,7±18,5	31,0±19,8	-37,6±20,3	<0,001
ИП САД (24), мм рт.ст./ч	313,1±215,8	84,4±73,9	230,4±204,5	<0,001
ДАД _{ср} (24), мм рт.ст.	84,3±8,7	75,1±8,9	-8,9±4,2	<0,001
ДАД _{макс} (24), мм рт.ст.	116,1±15,0	101,4±10,9	-14,7±14,6	<0,001
ДАД _{мин} (24), мм рт.ст.	57,9±8,6	53,1±8,5	-4,8±8,2	0,007
ИБ ДАД (24), %	42,5±25,4	18,7±19,3	-23,0±16,9	<0,001
ИП ДАД (24), мм рт.ст./ч	102,6±89,6	33,2±38,9	-68,1±70,4	<0,001
ПД (24), мм рт.ст.	59,9±9,9	51,7±9,2	-8,4±7,6	<0,001
ЧСС _{ср} (24), уд. в мин.	69,8±6,5	69,8±8,8	0,2±6,8	нд
САД _{ср} (день), мм рт.ст.	148,6±10,1	130,6±9,4	-18,0±11,1	<0,001
ДАД _{ср} (день), мм рт.ст.	88,2±8,9	78,7±9,3	-9,3±5,0	<0,001
САД _{ср} (ночь), мм рт.ст.	133,5±13,2	118,0±10,3	-15,8±13,1	<0,001
ДАД _{ср} (ночь), мм рт.ст.	75,1±8,5	66,8±9,1	-8,4±6,0	<0,001

Среднесуточное САД снизилось на 17,5±10,4 мм рт.ст. ($p<0,001$), среднесуточное ДАД соответственно - на 8,9±4,2 мм рт.ст. ($p<0,001$). Как видно

из таблицы, индексы времени («гипертонической нагрузки») САД и ДАД за сутки, а также индексы площади САД и ДАД за сутки существенно уменьшились ($p<0,001$). В дневные часы среднее САД снизилось на $18,0\pm 11,1$ мм рт.ст. ($p<0,001$), соответственно ДАД - на $9,3\pm 5,0$ мм рт.ст. ($p<0,001$). В ночные часы среднее САД снизилось на $15,8\pm 13,1$ мм рт.ст. ($p<0,001$), ДАД – на $8,4\pm 6,0$ мм рт.ст. ($p<0,001$) (рис.5.4). Среднесуточное пульсовое АД на фоне лечения достоверно снизилось. Среднесуточная ЧСС на фоне лечения не претерпела существенных изменений.

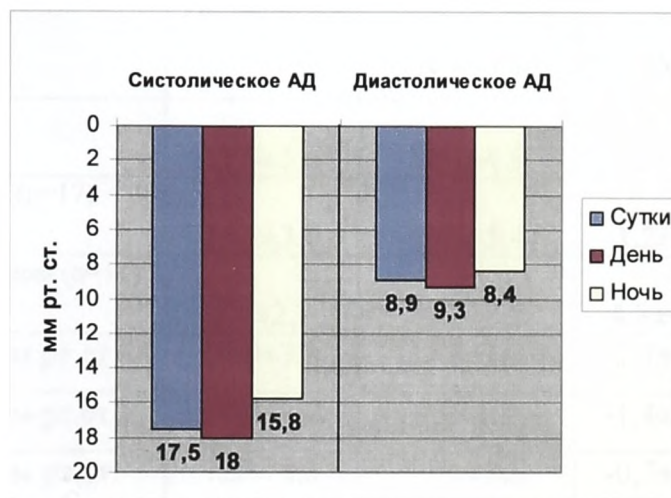


Рис. 5.4. Величина снижения систолического и диастолического АД в «группе амлодипина» (по данным СМАД, $p<0,05$).

У 18 (64%) пациентов данной группы отмечена повышенная вариабельность АД, из них у 13 (72%) больных в течение суток на фоне лечения произошла нормализация вариабельности АД ($p=0,012$). В целом по группе (табл. 5.8.) проводимая терапия привела к уменьшению вариабельности САД и ДАД в дневные часы (p соответственно $<0,001$ и $=0,041$), а также вариабельности ДАД в ночные часы ($p=0,036$).

В исследуемой группе 11 (39%) пациентов имели недостаточную степень ночного снижения АД. На фоне лечения СНС АД существенно не изменилась. Анализ динамики степени ночного снижения АД, проведенный отдельно для

подгруппы дипперов и нондипперов, показал различный характер изменений этого показателя (табл. 5.8.). В подгруппе дипперов СНС АД на фоне лечения не имела статистически значимых изменений. В подгруппе нондипперов СНС АД на фоне лечения достоверно увеличилась, прирост составил в среднем $4,8 \pm 4,4$ % ($p=0,013$).

Таблица 5.8.

Динамика показателей суточного ритма и вариабельности артериального давления на фоне лечения в «группе амлодипина» (n=28)

Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	Δ	p
СНС АД, %	$11,5 \pm 5,6$	$12,4 \pm 4,9$	$1,2 \pm 5,7$	нд
Подгруппа – Дипперы (n=17) СНС АД, %	$15,2 \pm 3,0$	$13,9 \pm 5,4$	$-1,2 \pm 5,2$	нд
Подгруппа – Нондипперы (n=11) СНС АД, %	$5,4 \pm 2,7$	$10,2 \pm 3,2$	$4,8 \pm 4,4$	0,013
ВАР САД (день), мм рт.ст.	$14,9 \pm 3,8$	$12,3 \pm 1,9$	$-2,7 \pm 3,4$	<0,001
ВАР ДАД (день), мм рт.ст.	$11,2 \pm 2,7$	$9,9 \pm 1,9$	$-1,4 \pm 2,8$	0,041
ВАР САД (ночь), мм рт.ст.	$12,5 \pm 4,5$	$11,6 \pm 3,3$	$-0,7 \pm 4,6$	нд
ВАР ДАД (ночь), мм рт.ст.	$9,5 \pm 2,6$	$8,2 \pm 2,5$	$-1,1 \pm 2,8$	0,036

В целом по группе статистически значимых различий относительных частот встречаемости больных с различными типами циркадного ритма АД на фоне терапии не выявлено (табл. 5.9.). На фоне терапии из 11 больных с недостаточной степенью ночного снижения АД 6 перешли в категорию дипперов, 5 пациентов остались в категории нондипперов. В подгруппе дипперов у 13 из 17 больных не изменился суточный ритм АД, у 4 больных произошло искажение физиологического суточного ритма АД, потребовавшее в дальнейшем коррекции (3 человека перешли в категорию нондипперов, 1 – в овердипперов).

Динамика распределения больных с различными типами циркадного ритма АД на фоне четырехнедельной фармакотерапии в «группе амлодипина» (n=28)

Тип циркадного ритма АД	До лечения		Через 4 нед. лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Дипперы	17	61	19	68
Нондипперы	11	39	8	29
Овердипперы	-	-	1	3

Таким образом, по данным СМАД, на фоне четырехнедельной фармакотерапии антагонистом кальциевых каналов амлодипином в средней дозе 5 мг в сутки (в виде моно- и комбинированной с гидрохлортиазидом терапии) отмечено достоверное положительное влияние её на большинство показателей суточного профиля артериального давления больных ГБ, у 22 (79%) пациентов отмечен хороший гипотензивный эффект, целевой уровень по среднесуточным значениям АД достигнут в дневные часы у 14 (50%) больных, в ночные часы - у 11 (39%), за сутки – у 10 (36%) больных. Антигипертензивная терапия у 6 (21%) пациентов в течение четырех недель оказалась низкоэффективной и потребовала коррекции.

У 72% пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД в течение суток на фоне лечения произошла нормализация вариабельности АД. Несмотря на то, что существенной динамики распределения больных по типу циркадного ритма АД на фоне четырехнедельной терапии не выявлено, тем не менее весьма важным является факт статистически значимого увеличения степени ночного снижения АД в подгруппе нондипперов.

В качестве клинического примера влияния амлодипина на состояние больного ГБ с вегетативной дисфункцией в виде угнетения периферических

вегетативных влияний и недостаточной реактивностью СНС при АОП приводим выписку из истории болезни.

Больной Б., 63 года, пенсионер поступил в клинику с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, небольшую одышку при физических нагрузках. Страдает АГ в течение 30 лет. Систематическую антигипертензивную терапию не получал. Установлен диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Степень 3. Риск ССО 4. Экстрасистолическая аритмия. НК₁.

По данным СМАД, среднесуточное САД составило 158 мм рт.ст., соответственно ДАД – 103 мм рт.ст. Индекс времени за сутки САД – 98%, ДАД – 93%, т.е. практически на протяжении всех суток обнаружены повышенные цифры АД. СНС АД составила 9%, на основании чего больной отнесен к группе нондипперов – недостаточный уровень ночного снижения АД. Кроме того, у пациента наблюдалось повышение variability систолического АД в ночные часы – 21 м рт.ст.

По данным анализа ВРС, общая variability ритма сердца в покое и при выполнении АОП снижена. Наблюдается недостаточность сегментарного звена и активация надсегментарного звена ВНС (увеличение VLF). Баланс сегментарного звена ВНС характеризуется смешанным (сбалансированным) типом в покое и сниженной активацией СНС при АОП (рис. 5.5).

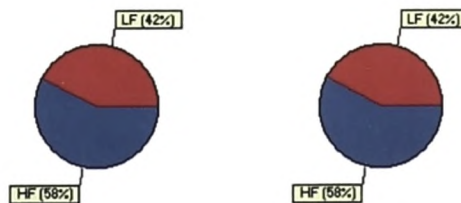


Рис. 5.5. Симпатовагальный баланс в покое и при АОП на интактном фоне у больного ГБ.

Вероятно, имеет место ригидность барорефлекторных механизмов и вегетативное обеспечение ортостатической пробы осуществляется за счет церебральных эрготропных влияний.

Больному проводилось лечение амлодипином (нормодипином) в дозе 5 мг/сут и гипотиазидом 12,5 мг/сут. На фоне этого произошло улучшение самочувствия, целевых значений при «офисном» измерении и при СМАД достиг только уровень систолического АД. Среднесуточное САД снизилось на 27 мм рт.ст. и составило 131 мм рт.ст., ДАД соответственно – на 18 мм рт.ст. и составило 85 мм рт.ст. Существенных изменений ЧСС не произошло. СНС АД - 11,3%, т.е. у больного произошло увеличение СНС АД, вследствие чего пациент стал относиться к группе дипперов. Уменьшилась вариабельность систолического АД в дневные часы до 16,9 мм рт.ст., однако пациент продолжает относиться к группе больных с повышенной вариабельностью АД.

По данным анализа ВРС, на фоне лечения произошел значимый рост общей вариабельности ритма сердца как в покое (SDNN 20→34 мс), так и при АОП (SDNN 14→57 мс), однако сохранялась недостаточность сегментарного звена и активация надсегментарного звена ВНС (увеличение VLF). Баланс сегментарного звена ВНС характеризовался сохранением смешанного (сбалансированного) типа в покое и сниженной активацией СНС при АОП (рис. 5.6).

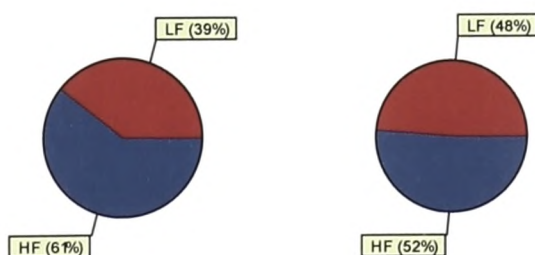


Рис. 5.6. Симпатовагальный баланс в покое и при АОП у больного ГБ на фоне лечения амлодипином и гипотиазидом.

Таким образом, анализ ВРС помог верифицировать у больного ГБ вегетативную дисфункцию в виде недостаточности активации СНС при АОП, что привело к назначению амлодипина. В результате лечения наступило клиническое улучшение, достижение целевого уровня систолического АД, коррекция вегетативной дисфункции в виде увеличения ВРС, отсутствие рефлекторной активации СНС.

На основании результатов исследования можно сделать заключение о том, что лечение больных ГБ с исходной ваготонией и/или с недостаточной реактивностью симпатического звена ВНС при АОП пролонгированным антагонистом кальциевых каналов амлодипином не сопровождается уменьшением вариабельности сердечного ритма и рефлекторной активацией симпатической нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, АГ является одним из самых распространенных хронических заболеваний внутренних органов. Повышенный уровень АД является прямой причиной большого числа случаев смерти от инсульта (более 50%) и несколько меньшего числа случаев смерти от ИБС [252]. В России почти у 80% больных развитие хронической сердечной недостаточности или ассоциированных с ней заболеваний связано с АГ [21]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых болезней, эффективность лечения артериальной гипертонии в разных странах мира, по некоторым данным [225], составляет 2,5-27,4%. В России АД контролируется должным образом у 17,5% женщин и 5,7% мужчин, больных АГ [114]. Все это позволяет рассматривать АГ как медико-социальную проблему, на решение которой в России направлена Федеральная целевая программа по профилактике и лечению АГ.

Очевидно, что в условиях реальной клинической практики имеет преимущества дифференцированный (индивидуализированный) подход к лечению больных гипертонической болезнью. Суть подхода сводится к попытке выявить основной патофизиологический механизм, определяющий повышение АД у конкретного больного, и воздействовать на него посредством препаратов, эффект которых специфически направлен на данный механизм развития АГ [164]. «Отличительной чертой отечественной терапевтической школы, - писал А.Л.Мясников в 1951 году [88], - является принцип индивидуализации... Мы убеждены в быстром дальнейшем движении терапии вперед, но не менее убеждены и в том, что разные люди болеют одними и теми же болезнями по-разному, что лекарства в разных условиях действуют различно. Поэтому стандартизация лечения, в известных границах необходимая и целесообразная, должна дополняться и исправляться индивидуали-

зированной лечением». Эти слова выдающего отечественного терапевта сегодня по праву звучат пророчески.

В мировой медицине накоплен большой фактический материал в пользу существования взаимосвязи между состоянием ВНС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [77,128,130,165,218,242]. Вегетативная дисфункция – одно из наиболее распространенных нарушений и в то же время один из наиболее дискуссионных и неоднозначно решаемых специалистами различных профилей вопросов современной медицины [47,82]. Именно вегетативная дисфункция в виде снижения вагальных влияний ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [266].

Оценка исходного вегетативного статуса у больных ГБ и направленности изменений вегетативной регуляции синусового ритма после приема антигипертензивных препаратов способна прогнозировать успешность лечения или отсутствие таковой [85]. В настоящее время общепризнанно, что вариабельность ритма сердца - наиболее доступный, высокоинформативный неинвазивный метод количественной оценки вегетативной регуляции ритма сердца. Российские эксперты рекомендуют анализ ВРС по данным «коротких записей сердечного ритма», который не только помогает выбрать оптимальную медикаментозную терапию с учетом фона вегетативной регуляции сердца, но и провести контроль эффективности проводимой терапии [4].

Сегодня известно, что различные антигипертензивные средства могут как улучшать, так и ухудшать вариабельность ритма сердца. До настоящего времени не удалось получить препараты, избирательно регулирующие ВРС и не затрагивающие другие функции организма, однако было установлено, что многие известные средства, широко применяемые в клинике, влияют на ВРС, что часто рассматривается в качестве их побочного эффекта. В одних случаях он положительный (увеличение ВРС), в других - отрицательный (снижение ВРС) [50]. Именно поэтому от антигипертензивного средства желательно получить не только необходимый фармакологический эффект в виде снижения

АД, но и его благоприятное влияние на показатели ВРС, что будет свидетельствовать о патогенетической целесообразности применения тех или иных препаратов и их положительном влиянии на прогноз. Анализ ВРС является надежным инструментом как для изучения влияния отдельных групп препаратов на вегетативную регуляцию, так и для индивидуализированного подхода к фармакотерапии АД с клинко-патогенетических позиций.

Исходя из сказанного выше, целью нашей работы явилось оценка клинко-патогенетического значения анализа ВРС у больных ГБ и возможности оптимизации антигипертензивной фармакотерапии с учетом вегетативной регуляции сердечного ритма.

Под нашим наблюдением находилось 100 больных ГБ I и II стадией, которым проводились временной и спектральный анализ ВРС в покое и при активной ортостатической пробе, СМАД с определением циркадного ритма АД и показателей, характеризующих его вариабельность, а также осуществлялся индивидуализированный подбор антигипертензивных лекарственных средств с учетом вегетативной регуляции ритма сердца и оценкой их влияния на показатели ВРС и СМАД.

Для решения поставленных в работе задач мы вначале провели сопоставление показателей временного и спектрального анализа ВРС у больных ГБ (отдельно для I и II стадии) в сравнении со здоровыми. Оказалось, что для больных ГБ I стадии в состоянии покоя наряду с уменьшением общей вариабельности ритма сердца характерна вегетативная дисрегуляция сегментарного отдела ВНС в виде снижения активности парасимпатического отдела ВНС и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.

У больных ГБ II стадии, по сравнению с контрольной группой, общая вариабельность ритма сердца в покое и при АОП также оказалась сниженной. Спектральный анализ ВРС в состоянии покоя свидетельствует о существенном уменьшении доли как симпатических волн, так и парасимпатических,

одновременно отмечено увеличение вклада в общий спектр гуморально-метаболических и церебральных эрготропных влияний, отражающих активацию надсегментарного отдела вегетативной нервной системы. Снижение тонуса парасимпатического отдела было более существенным, что привело к относительному преобладанию на сегментарном уровне симпатического отдела ВНС. Вегетативная регуляция при проведении функциональной ортостатической пробы характеризовалась сниженной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы и избыточными церебральными эрготропными и гуморально-метаболическими влияниями.

Таким образом, для больных ГБ II стадии характерно снижение общей variability сердечного ритма, угнетение периферических (сегментарных) вегетативных влияний (симпатических и парасимпатических), а также увеличение очень низкочастотной составляющей спектра. Последнее, по данным литературы, свидетельствует об активации высших надсегментарных вегетативных центров [11], усилении церебральных эрготропных влияний [148], активации ренин-ангиотензиновой системы [168].

Объяснение развивающейся при ГБ II стадии выше описанной вегетативной дисфункции, снижающей способность сердца адекватно реагировать на различные стимулы, может быть дано с позиции десенситизации адренорецепторов и угнетения барорефлекторных механизмов регуляции АД. Последние развиваются в результате гипертрофии миокарда левого желудочка и морфофункциональных изменений в сосудистой стенке на этой стадии болезни [132].

Результаты корреляционного анализа клинических параметров и показателей ВРС у больных ГБ (n=100) констатируют снижение variability ритма сердца с одновременным уменьшением сегментарных симпатических влияний и активацией надсегментарного отдела ВНС по мере прогрессирования ГБ, увеличения степени АГ, риска сердечно-сосудистых осложнений и возраста пациентов.

Корреляционный анализ «офисных» показателей АД и параметров ВРС показал, что уровень систолического АД обратно коррелирован с определенным в покое общим спектром ВРС, что отражает снижение variability ритма сердца в покое по мере увеличения САД. При активной ортостатической пробе обнаружены прямая слабая корреляция САД с очень низкочастотным компонентом и обратная средней силы с низкочастотным компонентом спектра ВРС. Следовательно, по мере увеличения систолического АД при ортостазе происходит уменьшение периферических симпатических влияний и усиление роли надсегментарного звена ВНС. Статически значимых корреляций диастолического АД и показателей ВРС, а также корреляций среднесуточных значений систолического и диастолического АД (по данным СМАД) и показателей ВРС не обнаружено. Эти данные совпадают с результатами исследования R. Fagard и соавт. [206], показавшими отсутствие значимой тесной связи между ВРС и среднесуточными показателями СПАД, в то время как зависимость показателей ВРС от «офисных» значений АД была более существенна, особенно при проведении ортостатической пробы. Следует заметить, что применение ортостатической пробы позволяет в целом расширить и улучшить ценность параметров ВРС для прогнозирования развития АГ [112].

Сравнение вегетативной регуляции сердечного ритма у больных ГБ II стадии с оптимальной (дипперы) и с недостаточной степенью ночного снижения АД (нондипперы) свидетельствует о существенном снижении variability ритма сердца у больных нондипперов как в покое, так и при АОП. Для пациентов этой группы характерно также наличие дисбаланса сегментарного (периферического) звена вегетативной нервной системы в виде уменьшения активности парасимпатического отдела ВНС при функциональной ортостатической пробе и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.

Таким образом, обнаруженная у больных ГБ с нарушенным циркадным ритмом АД вегетативная дисрегуляция в виде уменьшения ВРС и наличия

периферической парасимпатической недостаточности согласуется с результатами исследований других авторов [58,169,204] и помогает объяснить природу возникновения феномена недостаточного снижения АД в ночное время.

Последние годы имеет значение выделение среди больных, страдающих АГ, пациентов с повышенной вариабельностью АД в течение суток, поскольку повышенная вариабельность АД рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [250,251]. Корреляционный анализ показал наличие слабых и умеренных связей отдельных показателей вариабельности АД и некоторых параметров ВРС, но он не учитывает влияния многих других вмешивающихся факторов и не дает полного представления о роли вегетативной регуляции в генезе повышения вариабельности АД у больных ГБ.

Проведенный в дальнейшем клинико-демографический анализ показал, что больные ГБ с повышенной вариабельностью АД значительно старше пациентов с нормальной вариабельностью АД. Степень АГ и уровень клинического систолического АД у них также статически значимо выше, чем у пациентов с нормальной вариабельностью АД.

Многофакторный дисперсионный анализ влияния вариабельности АД (повышенная/нормальная) на показатели ВРС, проведенный с поправкой на степень АГ и возраст пациентов, не обнаружил независимого влияния вариабельности АД на показатели ВРС. В большей степени на показатели ВРС у обследованных больных ГБ из выше перечисленных факторов влияют степень АГ и возраст пациентов. Таким образом, один из важных показателей суточного профиля артериального давления – вариабельность АД не оказывает независимого от степени АГ и возраста пациентов влияния на показатели ВРС. Вместе с тем является значимым обнаруженное совместное влияние взаимодействующих между собой вариабельности АД и степени АГ на относительные спектральные показатели симпатовагального соотношения при активной ортостатической пробе.

Исходя из задачи исследования - оптимизировать фармакотерапию больных ГБ с учетом вегетативной регуляции ритма сердца, оценить её влияние на показатели вариабельности сердечного ритма и суточного профиля артериального давления, нами выделены две группы пациентов. У больных с преобладанием тонуса симпатической нервной системы в покое и/или ее избыточной активации при активной ортостатической пробе использовали пролонгированный селективный β -адреноблокатор бетаксолол в виде монотерапии или комбинации его с гидрохлортиазидом. При ваготонии покоя и/или сниженной активации симпатической нервной системы по данным АОП назначался пролонгированный блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин и его комбинация с гидрохлортиазидом.

По данным анализа ВРС, лечение бетаксололом (в виде моно- и комбинированной с гидрохлортиазидом терапии) привело к увеличению вариабельности ритма сердца, нормализации нейрогуморальной регуляции за счет устранения чрезмерной симпатической стимуляции и снижения степени периферической парасимпатической недостаточности. На основании результатов исследования можно сделать заключение о том, что назначение больным ГБ с преобладанием тонуса симпатической нервной системы в покое и/или ее избыточной активации при АОП кардиоселективного пролонгированного β -блокатора бетаксолола способствует коррекции вегетативной дисфункции и нормализации функционирования вегетативной нервной системы. По данным СМАД, на фоне четырехнедельной фармакотерапии бетаксололом в средней дозе 10 мг в сутки отмечено достоверное положительное влияние её на большинство показателей суточного профиля артериального давления больных ГБ, у 26 (84%) пациентов отмечен хороший гипотензивный эффект, целевой уровень по среднесуточным значениям АД достигнут в дневные часы у 21 (68%) больного, в ночные часы - у 16 (52%), за сутки - у 14 (45%) больных. У 79% пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД в течение суток на фоне лечения произошла

нормализация вариабельности АД. Отмечена тенденция к увеличению степени ночного снижения АД, также статистически значимое увеличение степени ночного снижения АД в подгруппе нондипперов.

На фоне четырехнедельной фармакотерапии амлодипином в средней дозе 5 мг в сутки (в виде моно- и комбинированной с гидрохлортиазидом терапии), по данным СМАД, отмечено достоверное положительное влияние её на большинство показателей суточного профиля артериального давления больных ГБ, у 22 (79%) пациентов отмечен хороший гипотензивный эффект, целевой уровень по среднесуточным значениям АД достигнут в дневные часы у 14 (50%) больных, в ночные часы - у 11 (39%), за сутки – у 10 (36%) больных. У 72% пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД в течение суток на фоне лечения произошла нормализация вариабельности АД. Несмотря на то, что существенной динамики распределения больных по типу циркадного ритма АД на фоне четырехнедельной терапии не выявлено, тем не менее весьма важным является факт статистически значимого увеличения степени ночного снижения АД в подгруппе нондипперов.

Значимых изменений функционирования ВНС в группе «амлодипина», по данным временного и спектрального анализов ВРС в покое и при АОП, не произошло. Это доказывает отсутствие у данного препарата негативных свойств дигидропиридиновых антагонистов кальция в виде возможного ухудшения ВРС и активации на фоне их приема симпатической нервной системы с развитием рефлекторной тахикардии. В нашем исследовании на фоне лечения амлодипином не произошло увеличения частоты сердечных сокращений, также не изменилась и среднесуточная ЧСС, определенная по данным суточного мониторирования АД. Это является важным фактом, поскольку известно, что увеличение ЧСС – независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией [220].

Таким образом, результаты исследования ВРС до лечения и на фоне него подтверждают целесообразность использования анализа вегетативной регуляции сердечного ритма как одного из возможных путей оптимизации фармакотерапии ГБ с клинко-патогенетических позиций.

ВЫВОДЫ

1. Анализ ВРС отражает у больных ГБ вегетативную дисрегуляцию, нарастающую по мере прогрессирования ГБ, увеличения степени АГ, риска сердечно-сосудистых осложнений и возраста пациентов.
2. Для больных ГБ I стадии в состоянии покоя наряду с уменьшением общей variability ритма сердца характерна вегетативная дисрегуляция сегментарного отдела ВНС в виде снижения активности парасимпатического отдела ВНС и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.
3. У больных ГБ II стадии наблюдается снижение общей variability сердечного ритма, угнетение его периферической вегетативной регуляции (симпатических и парасимпатических влияний) с переходом на надсегментарный церебральный уровень регуляции.
4. Для больных ГБ II стадии с недостаточной степенью ночного снижения АД характерно уменьшение variability ритма сердца, дисбаланс сегментарного звена ВНС в виде снижения активности парасимпатического отдела при функциональной ортостатической пробе и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.
5. Результаты многофакторного анализа свидетельствуют об отсутствии независимого от степени АГ и возраста больных влияния variability АД на показатели ВРС.
6. Лечение больных ГБ с преобладанием тонуса симпатической нервной системы в покое и/или в случаях её избыточной активации при АОП кардиоселективным пролонгированным β -блокатором бетаксалолом способствует достоверному увеличению variability ритма сердца, нормализации нейрогуморальной регуляции за счет устранения чрезмерной симпатической стимуляции и снижения степени периферической парасимпатической недостаточности при

одновременном положительном влиянии на большинство показателей СПАД.

7. Лечение больных ГБ с исходной ваготонией в покое и/или с недостаточной реактивностью симпатического звена ВНС при АОП пролонгированным антагонистом кальциевых каналов амлодипином, положительно влияя на большинство показателей СПАД, не сопровождается уменьшением вариабельности сердечного ритма и рефлекторной активацией симпатической нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Временной и спектральный анализ ВРС может быть рекомендован в комплексном обследовании больных ГБ для оценки вегетативного тонуса в покое и механизмов вегетативного обеспечения деятельности при активной ортостатической пробе.
2. Анализ ВРС целесообразно использовать для дифференцированного назначения антигипертензивных средств в зависимости от направленности вегетативной дисфункции, а также для оценки динамики вегетативной регуляции в процессе лечения.
3. Больным ГБ с вегетативной дисфункцией по типу гиперсимпатикотонии показано назначение пролонгированных β -адреноблокаторов. У больных ГБ с ваготонией и/или с недостаточной реактивностью СНС при функциональных пробах обосновано применение пролонгированного антагониста кальциевых каналов амлодипина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алмазов В.А.* Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальных гипертензий [Текст] / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 1995. - Т.1, №1. – С. 67-73.
2. *Алмазов В.А.* Нейрогуморальные механизмы реконструкции сосудов и сердца при артериальной гипертензии [Текст] / В.А. Алмазов, В.А. Цырлин // Артериальные гипертензии. Актуальные вопросы патогенеза: Сб. науч. трудов. - СПб., 1995. - С.7-22.
3. *Алмазов В.А.* Пограничная артериальная гипертензия [Текст] / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, В.А. Соколова // СПб: Гиппократ, 1992. – 192с.
4. *Анализ* вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) [Текст] / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин, А.П. Гаврилушкин, П.Я. Довгалевский, Ю.А. Кукушкин, Т.Ф. Миронова, Д.А. Прилуцкий, Ю.Н. Семенов, В.Ф. Федоров, А.Н. Флейшман, М.М. Медведев // Уральский кардиологический журнал. – 2002. - №1. – С. 22-39.
5. *Аникин В.В.* Суточная вариабельность артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа [Текст] / В.В. Аникин, Р.Ю. Мелихов, Ю.М. Кожемякин // Вестник аритмологии. – 2004. – Т.35, Приложение. – С. 2.
6. *Артериальная* гипертензия и тревожные расстройства [Текст] / О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев, Е.И. Первичко, В.В. Барановская // Кардиология. – 2002. - №2. – С.95-99.
7. *Артериальная* гипертония и синдром обструктивного апноэ во сне (по материалам XVII-XVIII конгрессов Международного и VIII-XI конгрессов Европейского общества по изучению артериальной гипертонии) [Текст] / П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян, Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза // Кардиология. – 2002. - №6. – С.60-63.

8. *Артериальная* гипертония как психосоматическая проблема [Текст] / Н.П. Гарганеева, Ф.Ф. Тетенев, В.Я. Семке, В.П. Леонов // Клиническая медицина. – 2004. – №1. – С.35-41.
9. *Артериальная* гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации [Текст] / С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов, Т.Н. Тимофеева, В.М. Иванов, А.В. Капустина, А.Д. Деев // Российский кардиологический журнал. – 2006. - №4. – С. 45-50.
10. *Багмет А.Д.* К вопросу об эффективности β -адреноблокаторов у больных с различными патогенетическими вариантами артериальной гипертонии [Текст] / А.Д. Багмет, С.В. Шлык // Кардиология. – 2002. - №4. – С. 55-56.
11. *Баевский Р.М.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний [Текст] / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // М., Медицина, 1997. – 235с.
12. *Баевский Р.М.* Современное состояние исследований по variability сердечного ритма в России (по материалам Международного симпозиума “Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий”, Москва, 27-30 апреля 1999 г.) [Текст] / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Г.В. Рябыкина // Вестник аритмологии. – 1999. – Т.14. – С.71-75.
13. *Барорефлекторная* регуляция кровообращения в условиях диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью с различными типами гипертрофии левого желудочка [Текст] / О.Г. Зверев, Д.А. Зверев, Е.А. Шлойдо, Н.К. Меркулова, С.Н. Петунин // Вестник аритмологии. – 2001. – Т.21. – С.51-55.
14. *Барорефлекторный* контроль и суточная variability АД у больных с «мягкой» артериальной гипертонией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий [Текст] / Г.О. Шакирова, Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза, А.В. Скворцов, Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атьков // Кардиология. – 1992. – Т.32, №11-12. – С.15-19.

15. *Барсуков А.В.* Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии [Текст] / А.В. Барсуков, С.Б. Шустов // СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2004. – 255с.
16. *Барсуков А.В.* Клинико-патогенетические аспекты variability артериального давления при артериальной гипертензии [Текст] / А.В. Барсуков, А.А. Горячева // Кардиология. – 2003. - №2. – С.82-86.
17. *Барсуков А.В.* Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторных систем у лиц молодого возраста с различной степенью стабильности гипертензионного синдрома [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Барсуков А.В. – СПб., 2001. – 48с.
18. *Бахарева О.Н.* Связь показателей сердечного ритма с выраженностью психоэмоциональных и когнитивных расстройств у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде [Текст] / О.Н. Бахарева // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С.43.
19. *Бильченко А.В.* Взаимосвязь автономной регуляции и диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью по данным анализа variability сердечного ритма [Текст] / А.В. Бильченко // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. – Серия «Медицина». - 2002. - Вып. 4. – С. 11-14.
20. *Бойцов С.А.* Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / С.А. Бойцов // Consilium medicum. – 2004. - Т.6, №5. – С. 315-319.
21. *Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)* [Текст] / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т.5, № 1. – С. 4-7.

22. *Быстрова М.М.* Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе [Текст] / М.М. Быстрова, А.Н. Бритов // Кардиология. – 1999. - №5. – С.72-80.
23. *Вальдман А.В.* Барорефлекторные рефлексы [Текст] / А.В. Вальдман, В.А. Алмазов, А.В.Цырлин // Л.: Наука, 1988. – 143с.
24. *Вариабельность* артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертензии [Текст] / Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза, Ю.Я. Варакин, О.Н. Епифанова, А.В. Скворцов, Л.М. Сергакова, Г.О. Шакирова, О.Ю. Атьков, Г.Г. Арабидзе // Терапевтический архив. – 1994. - Т.66, №8. – С.70-73.
25. *Вариабельность* ритма сердца у больных с сердечно-сосудистой патологией [Текст] / А.В. Туев, Н.Г. Потешкина, А.Ю. Вышенская, Н.Е. Григориади // От исследований к клинической практике: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (Санкт-Петербург, 8-11 октября 2002г.). – СПб., 2002. – С.416.
26. *Вариабельность* сердечного ритма в прогностической оценке гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией [Текст] / О.А. Харченко, А.В. Татьянаенко, С.В. Романенко, Н.П. Аносова, А.В. Хомич // Вестник аритмологии. – 2004. – Т.35, Приложение. – С.74-75.
27. *Вариабельность* сердечного ритма при гипертонической болезни [Текст] / В.А. Миронов, Т.Ф. Миронова, А.В. Саночкин, М.В. Миронов // Вестник аритмологии. – 1999. – Т.13. – С. 41-47.
28. *Вариабельность* сердечного ритма у больных с артериальной гипертензией [Текст] / Н.Б. Павлова, Н.В. Бойко, М.Г. Глезер, К.Э. Соболев, А.Ж. Абильдинова // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 9-11 октября 2001г.). – М., 2001. – С.287.

29. Вебер В.Р. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде [Текст] / В.Р. Вебер // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2006. – Т.5, №7. – С. 346-352.
30. *Вегетативные* расстройства: Клиника, лечение, диагностика [Текст] / Под ред. А.М. Вейна // М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752с.
31. *Взаимосвязь* динамики показателей variability ритма и выраженности гипотензивного эффекта при лечении артериальной гипертензии [Текст] / А.В. Соболев, Г.В. Рябыкина, Э.А. Николаева, С.Е. Устинова, С.И. Чиковани // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: Тез. докл. Международного симпозиума (Москва, 27-30 апреля 1999г.). - М., 1999. – С. 71-72.
32. *Влияние* бисопролола на геометрическое ремоделирование и структурно-функциональную активность миокарда у больных артериальной гипертензией [Текст] / Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева, В.А. Милягин, И.В. Милягина // Журнал Сердечная недостаточность. – 2006. – Т.7, №1. – С. 22-24.
33. *Влияние* диротона на variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией [Текст] / О.А. Миролубова, М.Г. Спасенникова, А.Г. Дубнова, М.В. Кокорина, М.В. Семакова // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (М., 9-11 октября 2001г.). – М., 2001. – С. 257.
34. *Влияние* длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных гипертонической болезнью [Текст] / О.И. Яковлева, О.В. Мамонтов, А.Н. Яковлев, Н.В. Вахрамеева, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, №1. – С. 21-26.

35. *Влияние* различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией [Текст] / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев, Э.А. Пушина, Л.Н. Лютикова, Л.М. Сергакова, М.А. Алеева, С.Е. Устинова, Г.Г. Арабидзе // *Терапевтический архив*. – 1997. - №3. – С.55-58.
36. *Влияние* степени артериальной гипертензии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений на вариабельность ритма сердца [Текст] / Н.Г. Потешкина, Н.Е. Григориади, Е.В. Шнюкова, А.Ю. Вышенская // *Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 9-11 октября 2001г.)*. – М., 2001. – С.307.
37. *Возрастные* особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц [Текст] / С.А. Бойцов, И.В. Белозерцева, А.Н. Кучмин, И.М. Захарова, Т.Ю. Княжева, Д.В. Черкашин, М.А. Карпенко // *Вестник аритмологии*. – 2002. - Т.26. – С.57-60.
38. *Воробьева Е.В.* Нейровегетативные, сосудистые и личностные реакции у больных гипертонической болезнью и их детей – подростков и лиц молодого возраста [Текст] / Е.В. Воробьева // *Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.)*. – М., 2005. – С.45.
39. *Воронин И.М.* Вариабельность сердечного ритма во время сна у здоровых людей [Текст] / И.М. Воронин, Е.В. Бирюкова // *Вестник аритмологии*. – 2002. - Т. 30. – С. 68-71.
40. *Галустьян Г.Э.* Механизмы усиления вариабельности артериального давления у крыс с экспериментальной почечной гипертензией [Текст] / Г.Э. Галустьян, К.Э. Гавриков // *Терапевтический архив*. – 1997. - №1. – С.7-8.
41. *Гельцер Б.И.* Барорецепторная регуляция артериального давления у лиц пожилого возраста с изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертонией [Текст] / Б.И. Гельцер,

- В.Н. Котельников, М.В. Бобылева // Терапевтический архив. – 2002. - №6. – С.59-63.
42. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц; Пер. с англ. // М.: Практика, 1998. – 459с.
43. *Гогин Е.Е.* Артериальная гипертония или гипертоническая болезнь: аргументы в пользу нозологического диагноза [Текст] / Е.Е. Гогин, И.В. Мартынов // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72. - №4. – С.5-8.
44. *Гогин Е.Е.* Гипертоническая болезнь [Текст] / Е.Е. Гогин // М., 1997. – 400с.
45. *Гогин Е.Е.* Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения [Текст] / Е.Е. Гогин // Consilium medicum. – 2004. - Т.6, №5. – С.324-330.
46. *Голиков А.П.* Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня [Текст] / А.П. Голиков // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т.10, №3. – С.147-151.
47. *Гордон И.Б.* Церебральные и периферические вегетативные расстройства в клинической кардиологии [Текст] / И.Б. Гордон, А.И. Гордон // М.: Медицина, 1994. – 160с.: ил.
48. *Гринчук А.К.* Оценка вегетативной регуляции при кратковременных эпизодах повышения артериального давления у больных с артериальной гипертонией [Текст] / А.К. Гринчук // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 9-11 октября 2001г.). – М., 2001. – С.102.
49. *Гротель Д.М.* К вопросу об этиопатогенезе гипертонической болезни в Ленинграде в 1942-1943гг. [Текст] / Д.М. Гротель // Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны. - Л., 1946. – Вып. 8. - С. 24-48.
50. *Гуревич М.В.* Регуляция variability ритма сердца как побочный эффект лекарственных средств [Текст] / М.В. Гуревич, К.Г. Гуревич, Е.Г. Лобанова // Фарматека. – 2001. - №7. – С.125-129.

51. *Гуткина О.Н.* Периферическая вегетативная регуляция сосудодвигательной функции эндотелия у больных эссенциальной гипертонией [Текст] / О.Н. Гуткина О.Н., У.Ю. Руженцова, Е.В. Гальперин // Нижегородский медицинский журнал. - 2001. - № 4. – С.10—15.
52. *Динамика* показателей variability сердечного ритма у больных артериальной гипертонией в процессе лечения дилатантом [Текст] / Д.Ю. Гулиева, Л.М. Батырбекова, Ф.В. Гешева, З.А. Берхамова, Х.А. Курданов / От исследований к стандартам лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (М., 2003г.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т.2, №3 (приложение). – С. 95.
53. *Диспропорциональность* суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом типа 2 [Текст] / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава, Л.А. Лобанкова, В.В. Толкачева // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т.9, №2. – С. 59-63
54. *Елисеенко Л.Ф.* Variability сердечного ритма у больных артериальной гипертонией в зависимости от структурно-функциональных характеристик левого желудочка и состояния микроциркуляции [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Елисеенко Людмила Федоровна. – Архангельск, 2006. – С.19.
55. *Зарубин Ф.Е.* Variability сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода [Текст] / Ф.Е. Зарубин // Вестник аритмологии. – 1998. – Т. 10. - С. 25-30.
56. *К вопросу* о роли суточного мониторирования артериального давления в обследовании больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Н.И. Усачев, Н.П. Трофимова, Т.А. Максимова, О.Г. Рудоманов, Д.В. Захаров, А.С. Галявич, С.А. Герасимович, О.И. Яковлева // Артериальная гипертензия. – 1998. – Т.4, №1. – С. 56-62.
57. *К вопросу* о симпатико-адреналовой реактивности у больных мягкой артериальной гипертензией [Текст] / С.Б. Шустов, А.В. Барсуков, Г.П.

- Богатова, А.В. Конев // Артериальная гипертензия. – 2000. – Т.6, №1. – С.65-70.
58. *Казанцева Л.С.* Вариабельность ритма сердца и суточные изменения артериального давления при артериальной гипертонии [Текст] / Л.С. Казанцева, З.К. Трушинский // Вестник аритмологии. – 2004. – Т.35, Приложение. – С.35.
59. *Кисляк О.А.* Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте [Текст] / О.А. Кисляк, Е.В. Петрова, Н.Н. Чиркова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2006. – Т. 5, № 4. – С.190-199.
60. *Клиническая* значимость варибельности ритма сердца и продолжительности Q-T при холтеровском мониторинге ЭКГ у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / А.В. Шабалин, Е.Н. Гуляева, Е.Е. Торочкина, Э.М. Веркошанская, О.В. Коваленко, А.С. Криковцов // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т.10, №1. – С.39-42.
61. *Кобалава Ж.Д.* Артериальное давление в исследовательской и клинической практике [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.Н. Хирманов // М.: Реафарм, 2004. – 384с.
62. *Кобалава Ж.Д.* Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская; Под ред. В.С. Моисеева // М., 1999. – 234с.
63. *Кобалава Ж.Д.* Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертонии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II [Текст] / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. - №1. -С.4-15.
64. *Колбасников С.В.* Особенности вариабельности сердечного ритма и их связь с психоэмоциональными расстройствами у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде [Текст] / С.В. Колбасников, О.Н. Бахарева // Вестник аритмологии. - № 35, Приложение С. – С. 34-35.

65. *Колбасников С.В.* Особенности variability сердечного ритма у женщин в пре- и постменопаузе, страдающих артериальной гипертензией [Текст] / С.В. Колбасников, О.Н. Бахарева // Проблемы ритмов в естествознании: Мат. Второго международного симпозиума. – М.: Изд-во РУДН, 2004. – С.230-231.
66. *Колдугаева Л.А.* Особенности течения артериальной гипертензии в молодом возрасте: роль психоэмоциональных и вегетативных расстройств [Текст] / Л.А. Колдугаева // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 50-51.
67. *Колегова М.С.* Особенности наследственной отягощенности по артериальной гипертензии при разных уровнях артериального давления [Текст] / М.С. Колегова // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 51.
68. *Конради А.О.* Применение препаратов центрального действия в лечении артериальной гипертензии: достижения и перспективы [Текст] / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – Экстра-выпуск. – С.7-9.
69. *Коркушко О.В.* Возрастные и патологические изменения суточной variability сердечного ритма [Текст] / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Ю. Лишневецкая // Вестник аритмологии. – 1999. – Т.14. – С.30-33
70. *Коркушко О.В.* Суточные ритмы вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему при старении [Текст] / О.В. Коркушко, А.В. Писарук // Проблемы старения и долголетия. – 1999. – Т.8, №1. – С.3-8.
71. *Котовская Ю.В.* Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? [Текст] /

- Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2004. - №1. – С. 5-12.
72. *Куклин С.Г.* Корреляции между параметрами сердечного ритма и артериальным давлением при многодневных наблюдениях у больных гипертонической болезнью [Текст] / С.Г. Куклин, А.А. Дзизинский // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С.213.
73. *Кушаковский М.С.* Клинико-патогенетические формы гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии) и их дифференцированное лечение [Текст] / М.С. Кушаковский // Клиническая медицина. – 1995. – №1. – С.5-8.
74. *Лазарева О.А.* Информированность участковых врачей о современных требованиях лечения артериальной гипертензии [Текст] / О.А. Лазарева // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 19.
75. *Линевич А.Ю.* Особенности психовегетативного и нейромедиаторного статуса больных гипертонической болезнью / А.Ю. Линевич // Достижения отечественной кардиологии: Тез. научн. конф. РКНПК МЗ РФ и Всеросс. конф. молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 51-52.
76. *Лопатин Ю.М.* Вариабельность ритма сердца при лечении больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа антагонистами кальция пролонгированного действия [Текст] / Ю.М. Лопатин, Д.А. Киракозов, М.Е. Стаценко // Кардиология. - 2003. - № 5. – С. 32-36.
77. *Лопатин Ю.М.* Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции [Текст] / Ю.М. Лопатин // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2002. – Т.3, №1. – С. 20-21.

78. *Маколкин В.И.* Генетические аспекты в патогенезе и лечении артериальных гипертоний [Текст] / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, Д.А. Напалков // Терапевтический архив. – 1999. - №4. – С.68-71.
79. *Маколкин В.И.* Особенности обмена катехоламинов у больных гипертонической болезнью начальной стадией [Текст] / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, Т.Д. Большакова // Терапевтический архив. – 1997. - №9. – С.23-27.
80. *Мамонтов Д.Д.* Вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью [Текст] / Д.Д. Мамонтов // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 52-53.
81. *Марков Х.М.* Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертонии у детей и подростков [Текст] / Х.М. Марков // Вестник РАМН. – 2001. - № 2. – С. 46-48.
82. *Мачерет Е.Л.* Вариабельность ритма сердца в зависимости от типа течения синдрома вегетативной дистонии [Текст] / Е.Л. Мачерет, Н.К. Мурашко, Т.И. Чабан // Вестник аритмологии. – 2000. – Т.16. – С.17-20.
83. *Мильто А.С.* Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / А.С. Мильто, В.В. Толкачева, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – Т.10, №4. – С.68-71.
84. *Минакова Э.В.* Анализ вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью [Текст] / Э.В. Минакова, Г.Н. Стрелецкая // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: Тез. докл. Международного симпозиума (Москва, 27-30 апреля 1999 г.). – М., 1999. – С.135-136.
85. *Миронов В.А.* Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца при гипертонической болезни [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед.

- наук : 14.00.06 / Миронов Владимир Александрович. – Оренбург, 1999. – 53с.
86. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода [Текст] / В.М. Михайлов // Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. - С.141.
87. *Моисеенко С.В.* Роль комплексной оценки параметров центральной гемодинамики и состояния вегетативного гомеостаза в подборе фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Моисеенко Сергей Васильевич. – Смоленск, 2006. – С.18.
88. *Мясников А.Л.* Русские терапевтические школы (краткая характеристика) [Текст] / А.Л. Мясников // М.: Изд-во АМН СССР, 1951. – С.16.
89. *Намаканов Б.А.* Семейная артериальная гипертония [Текст] / Б.А. Намаков // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т.10, №1. – С. 15-18.
90. *Небиеридзе Д.В.* Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции [Текст] / Д.В. Небиеридзе, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. - №3. – С. 94-99.
91. *Недоступ А.В.* Лабильная артериальная гипертония пожилых пациентов, клинические проявления, состояние вегетативной регуляции кровообращения, подходы к лечению [Текст] / А.В. Недоступ, В.И. Федорова, К.В. Дмитриев // Клиническая медицина. – 2000. - №7. – С.27-32.
92. *Нейровегетативный статус и личностные реакции у подростков и лиц молодого возраста с отягощенной наследственностью по первичной артериальной гипертензии* [Текст] / Е.В. Воробьева, С.Е. Мясоедова, Л.А. Жданова, И.В. Уткин, Л.Л. Ярченкова / От исследований к стандартам лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2003 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т.2, №3 (приложение). – С.69.

93. *Нестабильная* стенокардия: влияние β -адреноблокаторов атиенолола и метопролола на вариабельность ритма сердца [Текст] / Ю.А. Зуйков, И.С. Явелов, О.В. Аверков, Н.А. Ваулин, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1998. – Т.38, №2. – С.9-15.
94. *Николаев К.Ю.* Вариант эссенциальной артериальной гипертензии с выраженной симптоматикой вегетативных дисфункций [Текст] / К.Ю. Николаев, А.Ю. Куроедов, Г.И. Лифшиц // Артериальная гипертензия. - 2000. – Т.1, №6. – С.55—57.
95. *Оганов Р.Г.* Инсулин и артериальная гипертония: роль гиперсимпатикотонии [Текст] / Р.Г. Оганов, А.А. Александров // Терапевтический архив. – 2002. - №12. – С.5-7.
96. *Оганов Р.Г.* Профилактическая кардиология: от гипотез к практике [Текст] / Р.Г. Оганов // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 4-9.
97. *Оксид азота* в формировании тревожных расстройств у больных гипертонической болезнью [Текст] / О.Л. Барбараш, И.А. Шибанова, Е.Ю. Ровда, М.В. Стихурова, Н.А. Барбараш, Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, Л.С. Барбараш // Кардиология. – 2004. - № 7. - С. 71.
98. *Ольбинская Л.И.* Общность патогенеза АГ и ХСН [Текст] / Л.И. Ольбинская // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2002. – Т.3, №1. – С.17-18.
99. *Орлова Ю.А.* Анализ вариабельности синусового ритма сердца у больных первичным гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / Ю.А. Орлова // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 55.
100. *Особенности* вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями артериального давления [Текст] / С.А. Бойцов, А.Н. Кучмин, И.М. Захарова, К.С. Шуленин // Современные возможности холтеровского

- мониторирования: Тез. докл. Всеросс. конференции (СПб., 2000г.) // Вестник аритмологии. – 2000. – Т.17. – С.19.
101. *Особенности* клинических проявлений артериальной гипертонии у жителей блокадного Ленинграда (ретроспективный анализ архивных материалов) [Текст] / С.А. Бойцов, М.А. Карпенко, А.Н. Кучмин, Л.В. Пестова, Г.В. Белоконь // Терапевтический архив. – 2000. - № 4. – С. 54-58.
102. *Особенности* нейровегетативных нарушений у больных гипертонической болезнью с сопутствующим ожирением и подходы к гипотензивной терапии [Текст] / Д.В. Соколов, С.Е. Мясоедова, Е.В. Воробьева, Л.Л. Ярченкова // Кардиология. – 2005. - №5. – С. 43-45.
103. *Оценка* автономной регуляции сердечного ритма методом анализа вариабельности интервалов R-R (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) [Текст] / О.Б. Степура, О.Д. Остроумова, И.Т. Курильченко, О.В. Панагриева // Клиническая медицина. – 1997. - № 4. – С. 57-59.
104. *Ощепкова Е.В.* О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» [Текст] / Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2002. - № 6. – С. 58-59.
105. *Парфенова Е.В.* Состояние β_2 -адренорецепторной аденилатциклазной системы лимфоцитов у больных гипертонической болезнью: сопоставление с динамикой гипертрофии левого желудочка и течением заболевания в процессе 4-5-летнего наблюдения [Текст] / Е.В. Парфенова, Т.Л. Красникова, Н.А. Арипова // Кардиология. – 1996. - №2. – С.36-42.
106. *Погосова Г.В.* Нифедипин ГИТС: клиническая эффективность и влияние на качество жизни пожилых больных артериальной гипертонией [Текст] / Г.В. Погосова, Н.И. Жидко, О.А. Гудкова // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 22-26.

107. *Подзолков В.И.* Начальная стадия гипертонической болезни (патогенетические механизмы и обоснование терапии) [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Подзолков Валерий Иванович. – М., 1994.
108. *Подзолков В.И.* Патогенетическая роль моксинидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе [Текст] / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, В.И. Маколкин // Кардиология. – 2002. - № 11. – С. 32-35.
109. *Показатели* вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью, взаимосвязь с параметрами гемодинамики и структурно-функциональным состоянием миокарда [Текст] / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Н.И. Усачев, А.С. Галявич, Ю.Д. Ульяницкий, А.В. Богданович, С.А. Пыко, О.М. Заславская, Л.Н. Медынцева // Артериальная гипертензия. – 1996. – Т.1. - №2. - С.7-11.
110. *Поливода С.Н.* Динамика суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма сердца у пациентов с гипертонической болезнью под влиянием бетаксолола [Текст] / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, А.О. Соловьяк // Український кардіологічний журнал. – 2003. - № 3. – С. 38-47.
111. *Провоторов В.М.* Особенности суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью [Текст] / В.М. Провоторов, О.В. Лышова, Ю.Н. Чернов // Вестник аритмологии. – 2000. – Т.20. – С.49-52.
112. *Прогностическое* значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии [Текст] / В.П. Подпалов, А.Д. Деев, В.П. Сиваков, Л.А. Розум // Кардиология. – 2006. – Т.46, №1. – С.39-42.
113. *Протасов К.В.* Кратковременные стресс-индуцированные подъемы артериального давления в период дневной активности у больных гипертонической болезнью [Текст] / К.В. Протасов // Достижения отечественной кардиологии: Тез. научн. конф. РКНПК МЗ РФ и Всеросс.

- конф. молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 57.
114. *Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр, 2004г.)* [Текст] // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - М., 2004. – 20с.
115. *Разнонаправленное действие антагониста кальция нифедипина и бета-блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией и использование его в клинической практике* [Текст] / О.А. Голощапов, Т.В. Мартыненко, С.С. Рудь, Л.Г. Гонохова, Д.М. Невзоров, И.П. Герасимова, Е.Н. Тарадуда // Вестник аритмологии. – 2000. – Т.19. – С. 42-45.
116. *Рациональная фармакотерапия сердечно - сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей* [Текст] / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литера, 2004. – 972с.
117. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера, 2002. – 312с.
118. *Результаты* суточного мониторирования артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами [Текст] / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова, В.Д. Бускин, С.В. Ильина // Терапевтический архив. – 2000. - № 4. – С. 34-40.
119. *Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов* [Текст] // Артериальная гипертензия. – 2004. - Т.10, №2. – С.65-97.
120. *Рогоза А.Н.* Суточное мониторирование артериального давления [Текст] / А.Н. Рогоза // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2002. – Т.1, №5. – С. 240-242.
121. *Розум Л.А.* Первичная артериальная гипертензия, вариабельность суточного профиля артериального давления и ритма [Текст] / Л.А. Розум

- Л.А., В.П. Подпалов // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 9-11 октября 2001г.). – М., 2001. – С.319.
122. *Роль* вариабельности ритма сердца в формировании аритмий у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Н.Г. Потешкина, Л.М. Василец, И.А. Севастьянова, Н.Е. Григориади // От исследований к стандартам лечения: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2003г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т.2, №3 (приложение). – С.263.
123. *Руженцова У.Ю.* Характеристика сегментарной вегетативной регуляции при артериальной гипертонии [Текст] / У.Ю. Руженцова, О.Н. Гуткина, А.В. Густов // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. - №3. – С.19-26.
124. *Рябыкина Г.В.* Вариабельность ритма сердца [Текст] / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев // М.: Стар'Ко, 1998. – 200с.
125. *Сарбашева А.Х.* Особенности вариабельности ритма сердца и метаболизма оксида азота у больных артериальной гипертонией в условиях высокогорья [Текст] / А.Х. Сарбашева // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 21.
126. *Сидорова Н.В.* Суточный профиль артериального давления и особенности его вегетативной регуляции у больных артериальной гипертонией с инсулиннезависимым сахарным диабетом [Текст] / Н.В. Сидорова // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – №1. - С.31-36.
127. *Синдром* вегетососудистой дисфункции как интегральный показатель высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста с отягощенной наследственностью [Текст] / Э.А. Отева, А.А. Николаева, К.Ю. Николаев, А.Б. Масленников, Н.Б. Пиковская, Г.И. Лифшиц // Терапевтический архив. – 2000. - № 4. – С. 31-34.

128. *Сметнев А.С.* Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти [Текст] / А.С. Сметнев, О.И. Жаринов, В.Н. Чубучный // Кардиология. – 1995. - №4 – С.49-52.
129. *Содержание* в крови гормонов, нейромедиаторов и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью [Текст] / Е.В. Парфенова, Е.Г. Дьяконова, В.П. Масенко, С.Е. Устинова, И.А. Учитель, Е.Г. Босых, Э. Науман // Кардиология. – 1995. – Т.35, №7. – С.18-23.
130. *Соколов С.Ф.* Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца [Текст] / С.Ф. Соколов, Т.А. Малкина // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2002. – Т.1, №2. – С.72-75.
131. *Спектральный* анализ вариабельности ритма сердца в диагностике вегетативной дисфункции у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии [Текст] / Н.Б. Хаспекова, А.Д. Соловьева, А.В. Недоступ, Т.А. Санькова // Кардиология. – 2004. – Т.44, №11. – С.61-65.
132. *Спектральный* анализ вариабельности сердечного ритма при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью [Текст] / А.О. Конради, Д.В. Захаров, О.Г. Рудоманов, О.И. Яковлева, С.А. Герасимович, Е.В. Шляхто // Вестник РАМН. – 2001. – Т.3. – С.27-31.
133. *Спектральный* анализ колебаний частоты сердечных сокращений у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев, М.В. Нестерова, И.А. Кузьмичев, А.И. Мартынов // Российский кардиологический журнал. – 2000. - №6. – С.60-65.
134. *Спектральный* анализ колебаний частоты сокращений сердца у больных пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией [Текст] / В.М. Хаютин., М.С. Бекбосынова, Е.В. Лушкова, С.П. Голицин // Кардиология. – 2001. - №5. – С. 38-45.
135. *Сравнительная* эффективность разных типов антигипертензивной комбинированной терапии в лечении больных гипертонической болезнью

- мягкой и умеренной формы [Текст] / Кудрявцева С.А., Ощепкова Е.В., Повх М.Е., Дмитриев В.В., Рогоза А.Н. // Кардиология. – 2001. – Т. 41, №7. – С.45-49.
136. *Сравнительное* изучение вариабельности сердечного ритма при ювенильной артериальной гипертензии и гипертонической болезни с использованием факторного анализа [Текст] / И.В. Уткин, Е.В. Воробьева, Л.А. Жданова, С.Е. Мясоедова, Л.Л. Ярченкова, М.Н. Уткина // Вестник аритмологии. – 2002. – Т. 29. – С. 41-46.
137. *Стрюк Р.И.* Прогностическая роль адренорецепции клеточных мембран в развитии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью [Текст] / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская // Кардиология. – 2001. - №4. – С.44-47.
138. *Сударева О.О.* Особенности вариабельности сердечного ритма у детей с вегето-сосудистой дистонией [Текст] / О.О. Сударева // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005 г.). – М., 2005. – С. 15.
139. *Суслопарова М.В.* Особенности динамики вариабельности ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией I-II стадии на фоне терапии лизиноприлом [Текст] / М.В. Суслопарова, Е.И. Тарловская // Вестник аритмологии. – 2004. - № 35, Приложение С. – С. 64-65.
140. *Суточное* мониторирование артериального давления в клинической практике [Текст] / Л.Г. Ратова, В.В. Дмитриев, С.Н. Толпыгина, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – Приложение «Артериальная гипертензия». - 2001. – №2. - С. 3–14.
141. *Суточный* ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность [Текст] / П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян, Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза, Г.Х. Арутюнян // Кардиология. – 2002. – Т.42, № 10. – С.55-61.

142. *Таирова О.С.* Физические тренировки в лечении больных с артериальной гипертонией [Текст] / О.С. Таирова, М. Микелли, А. Лазари // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2006. – Т.5, №4. – С.200-203.
143. *Терентьев В.П.* Особенности функционирования симпато-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии [Текст] / В.П. Терентьев, Е.В. Беловолова, Б.Я. Зонис // Российский кардиологический журнал. – 2001. - №4. – С.39-42.
144. *Фармакологическое* изучение variability артериального давления в эксперименте на бодрствующих животных [Текст] / В.А. Цырлин, К.Е. Гавриков, Р.С. Хрусталева, Н.А. Фельдшерова // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, №3. – С.181-184.
145. *Флейшман А.Н.* Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертонии на основе спектрального анализа variability ритма сердца [Текст] / А.Н. Флейшман, С.Н. Филимонов, Н.В. Климина // Терапевтический архив. – 2001. - № 12. – С. 33-39.
146. *Фомин Ф.Ю.* Клинико-диагностическое значение исследования variability ритма сердца у пожилых больных артериальной гипертонией [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Фомин Федор Юрбьевич. – Иваново, 2006. – С.20.
147. *Функциональная* диагностика состояния вегетативной нервной системы [Текст] / Э.В. Земцовский, В.М. Тихоненко, С.В. Реева, М.М. Демидова // СПб.: ИНКАРТ, 2004. - 80с.: ил.
148. *Хаспекова Н.Б.* Диагностическая информативность мониторинга variability ритма сердца [Текст] / Н.Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. – 2003. – Т.32. – С.15-32.
149. *Чазова И.Е.* Комбинированная терапия больных артериальной гипертонией [Текст] / И.Е. Чазова, С.А. Бойцов, О.Д. Остроумова // Методическое письмо. – М., 2004. – С. 22-23.

150. *Чазова И.Е.* Лечение пациента с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, Д.М. Атауллаханова // *Consilium medicum*. – Приложение «Артериальная гипертензия». – 2006. – №1. – С. 22–27.
151. *Чазова И.Е.* Метаболический синдром [Текст] / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // М.: Медиа Медика, 2004. – 168с.
152. *Чазова И.Е.* Синдром обструктивного апноэ во время сна и артериальная гипертензия [Текст] / И.Е. Чазова, А.Ю. Литвин // *Consilium medicum*. – Приложение «Системные гипертензии» - 2006. - № 1. – С.3-11.
153. *Чихладзе Н.М.* Новые перспективы медикаментозного воздействия на ренин-ангиотензиновую и симпатическую нервную систему у больных артериальной гипертензией [Текст] / Н.М. Чихладзе // *Терапевтический архив*. – 2000. – Т.72, № 12. – С. 67-69.
154. *Шардин С.А.* Сердечно-сосудистая патология у женщин (инфлогенитологический аспект) [Текст] / С.А. Шардин, С.С. Барац, И.И. Бенедиктов // Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 1997. – 188с.
155. *Швалев В.Н.* Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы [Текст] / В.Н. Швалев, Н.А. Тарский // *Кардиология*. – 2001. - №2. – С. 10-14.
156. *Шестопалова О.М.* Вариабельность сердечного ритма в различные периоды гипертонической болезни [Текст] / О.М. Шестопалова, А.П. Спицин // От исследований к клинической практике: Тез. докл. Российского национального конгресса кардиологов (Санкт-Петербург, 8-11 октября 2002г.). – СПб., 2002. – С.431.
157. *Шигарева Г.И.* РКГ-диагностика артериальной гипертензии [Текст] / Г.И. Шигарева // *Вестник аритмологии*. – 1998. – Т.8. – С.113.
158. *Шляхто Е.В.* Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов [Текст] / Е.В. Шляхто // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2003. - №3. – С.22-26.

159. *Шляхто Е.В.* Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии [Текст] / Е.В. Шляхто, О.М. Моисева // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8. - №2. – С.45-49.
160. *Шляхто Е.В.* Патогенез гипертонической болезни [Текст] / Е.В. Шляхто // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2002. – Т.3, №1. – С.12-13.
161. *Шляхто Е.В.* Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т.9, №3. – С.81-88.
162. *Шляхто Е.В.* Роль нейрогенных нарушений в патогенезе гипертонической болезни [Текст] / Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2002. – Экстра-выпуск. – С. 2-4.
163. *Шустов С.Б.* Клинико-патогенетические аспекты функциональной взаимосвязи симпатико-адреналовой системы и лактотропной активности гипофиза у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией / [Текст] / С.Б. Шустов, А.В. Барсуков // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т.9, №3. – С. 95-98.
164. *Шхвацабая И.К.* Гипертоническая болезнь. В кн.: Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей: В 4 т. Т.3 [Текст] / И.К. Шхвацабая; Под ред. Е.И. Чазова // М.: Медицина, 1992. – С. 147-195.
165. *Явелов И.С.* Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста [Текст] / И.С. Явелов // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2006. – Т.5, №1. – С. 18-23.
166. *Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension* [Text] / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni, A. Ciucci, M.P. Telera, S. Pede, R. Gattobigio, C. Porcellati // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16, №9. – P.1335-1343.
167. *Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension* [Text] / Y. Yamada, E. Miyayima, O. Tochikubo, T. Matsukawa, M. Ishii // Hypertension. - 1989. – Vol.13. – P.870-877.

168. *Akselrod S.* Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control [Text] / S. Akselrod // Science. – 1981. – Vol. 213. – P. 220-222.
169. *Alterations* in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease [Text] / S. Chakko, R.F. Mulingtapang, H.V. Huikuri, K.M. Kessler, B.J. Materson, R.J. Myerburg // Am. Heart J. - 1993. – Vol.126, №6. – P.1364-1372.
170. *Altered* pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension [Text] / S. Guzzetti, S. Dassi, M. Pecis, H. Rickard // J. Hypertens. – 1991. – Vol.9. – P.831-838.
171. *Anxiety* and vagal control of heart rate [Text] / L.L. Watkins, P. Grossman, R. Krishnan, A. Sherwood // Psychosom. Med. – 1998. – Vol. 60, №4. - P. 498—502.
172. *Anxiety* reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression [Text] / L.L. Watkins, P. Grossman, R. Krishnan, J.A. Blumenthal // Psychosom. Med. – 1999. – Vol. 61, №3. – P.334—407.
173. *Arterial* baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans [Text] / G. Mancia, G. Parati, G. Pomidossi, R. Casadei, M. Di Rienzo, A. Zanchetti // Hypertension. – 1986. – Vol.8. – P.147-153.
174. *Association* of cardiac autonomic function and the development of hypertension – the ARIC-study [Text] / D. Liao, J. Cai, R.W. Barnes, H.A. Tyroler, P. Rautaharju, I. Holme, G. Heiss // Am. J. Hypertens. – 1996. – Vol.9, №12. – P.1147-1156.
175. *Autonomic* function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender [Text] / K. Sevre, J.D. Lefrandt, G. Nordby, I. Os, M. Mulder, R.O. Gans, M. Rostrup, A.J. Smit // Hypertension. – 2001. – Vol.37, №6. - P.1351-1356.
176. *Autonomic* modulation of heart rate and blood pressure variability in normotensive offspring of hypertensive subjects [Text] / G. Piccirillo , E .Viola,

- M .Nocco, M. Durante, S. Tarantini, V. Marigliano // J. Lab. Clin. Med. – 2000. – Vol. 135. – P.145-152.
177. *Autonomic* nervous function in essential hypertension in the elderly. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability [Text] / K. Kohara, M. Igase, M. Maguchi, T. Fukuoka, Y. Kitami, K. Hiwada // Am. J. Hypertens. – 1996. - Vol.9, №11. – P.1084-1089.
178. *Autonomic* nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability [Text] / K. Kohara, W. Nishida, M. Maguchi, K. Hiwada // Hypertension. – 1995. –Vol. 26, №5. – P. 808-814.
179. *Autonomic* nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers [Text] / Y. Hojo, S. Noma, T. Ohki, H. Nakajima, Y. Satoh // J. Hum. Hypertens. – 1997. – Vol. 11, №10. – P. 665-671.
180. *Brooks D.* Pharmacology of eprosartan – an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypothesis from clinical trials [Text] / D. Brooks, E. Ohlstein, R. Ruffolo // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138 – P.247-251.
181. *Cardiac* hypertrophy in spontaneously hypertensive rats [Text] / S. Sen, R.C. Tarazi, P. Khairallah, F. Bumbus // Circ. Res. – 1974. - Vol.35. – P.775-781.
182. *Cardiovascular* responsibility to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure [Text] / P.G. Saab, M.M. Llabre, M. Ma, V. DiLillo, J.R. McCalla, A. Fernander-Scott, R. Copen, M. Gellman, N. Schneiderman // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19 – P.21-27.
183. *Chockalingham A.* Treatment of raised blood pressure in the population. The Canadian experience [Text] / A. Chockalingham, J. G. Fodoz // Am. J. Hypertens. – 1998. – Vol. 11. – P. 747-749.
184. *Circadian* rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture [Text] / H.V. Huikuri, M.J. Niemela, S. Ojala, A. Rantala, M.J. Ikaheimo, K.E. Airaksinen // Circulation. - 1994. – Vol.90, №1. – P.121-126.

185. *Classification* of heart rate variability in patients with mild hypertension [Text] / B. Raynond, D. Taverner, D. Nandagopal, J. Mazumbar // Austral. Phys. Eng. Sci. Med. – 1997. – Vol.20. – P.207-213.
186. *Colhoun H.M.* Blood pressure screening, management and control in England; results from the health survey for England [Text] / H.M. Colhoun, W. Dong, N.R. Poulter // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 17. – P. 151-183.
187. *Continuous* 24-hour assessment of the neural regulation of system in arterial pressure and RR variabilities in ambulant subject [Text] / R. Furlan, S. Guzzetti, W. Crivellaro, S. Dassi, M. Tinelli, G. Baselli, S. Cerutti, F. Lombardi, M. Pagani, A. Malliani // Circulation. - 1990. – Vol.81. – P.537-547.
188. *Contrasting* blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice [Text] / A.L. Mark, R.A. Shaffer, M.L.G. Correia, D.A. Morgan, C.D. Sigmund, W.G. Haynes // J. Hypertens. – 1999. – Vol.17. – P.1949-1953.
189. *Does* orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension? An Insight from the HARVEST study [Text] / O. Vriz, G. Soon, H. Lu, A.B. Weder, C. Canali, P. Palatiniet // Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol.10. – P.546-551.
190. *Echocardiographic* criteria for left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study [Text] / D. Levy, D.D. Savage, R.J. Garrison, K.M. Anderson, W.B. Kannel, W.P. Castelli // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol.59. – P.956-960.
191. *Effect* of enalapril maleate on heart rate variability: a pilot study [Text] / T. Nakanishi, M. Nishimura, T. Kimura, L. Manunira // Clin. Ther. – 1993. – Vol. 15, №4. – P.692-697.
192. *Effect* of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patient [Text] / M. Karas, Y. Lacourciere, R. LeBlanc, R. Nadeau, B. Dube, M. Florescu, M. Lamarre-Cliché, L. Poirier, P. Laroche, J. Champlain // J. Hypertens. – 2005. – Vol.23, №6. – P.1251-1260.

193. *Effects* of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients [Text] / J. Minami, T. Ishimitsu, Y. Kawano, H. Matsuoka // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – Vol.25, № 7-8. – P. 572-576.
194. *Effects* of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension [Text] / C. Binggeli, R. Corti, I. Sudano, T.F. Luscher, G. Noll // Hypertension. – 2002. – Vol.39. – P.892-896.
195. *Effects* of clonidine on power spectral analysis of heart rate variability in mild essential hypertension [Text] / C. Lazzeri, G. La Villa, M. Mannelli, L. Janni, G. Barletta, N. Montano, F. Franchi // J. Auton. Nerv. Syst. - 1998. – Vol. 74, №2-3. – P.152-159.
196. *Effects* of stress on blood pressure and cardiac pathology in rats with borderline hypertension [Text] / J.E. Lawler, G.F. Barker, J.W. Hubbard, R.G. Schaub // Hypertension. – 1981. – Vol. 3. – P. 496-505.
197. *Elam M.* The firing pattern of muscle vasoconstrictor neurons in awake patients with the obstructive sleep apnoea syndrome [Text] / M. Elam, V. Macefield, D. McKenzie // J. Hypertens. – 2000. – Vol.18, (Suppl.4) – S. 229.
198. *Elevated* sympathetic nerve activity in borderline hypertension: evidence from direct intraneural recordings [Text] / E.A. Anderson, C.A. Sinkey, W.J. Lawton, A.L. Mark // Hypertension. – 1989. – Vol. 14. – P. 177-83.
199. *Elser M.* Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences [Text] / M. Elser, G. Lambert, G. Jennings // J. Hypertension. – 1990. - (Suppl. 7). – S.53-57.
200. *Elser M.* The sympathetic system and hypertension [Text] / M. Elser // Am. J. Hypertens. - 2000. – Vol. 13. – P. 99-105.
201. *Esler M.* Sympathetic activity in experimental and human hypertension [Text] / M. Esler; In Mancia G. edc. // Handbook of hypertension. - Amsterdam, Elsevier, 1997. - Vol.17. – P. 628-673.
202. *Essential* hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart study [Text] / W. Bao, S.A.

- Threefoot, S.R. Srinivasan, G.S.Berenson // *Am. J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 8. – P. 657-665.
203. *Evaluation* of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine [Text] / T. Hamada, M. Watanabe, T. Kaneda, A. Ohtahara, T. Kinugawa, I. Hisatome, Y. Fujimoto, A. Yoshida, C. Shigemasa // *J. Hypertension.* – 1998. – Vol.16, №1. – P.111-118.
204. *Evaluation* of morning blood pressure elevation and autonomic nervous activity in hypertensive patients using wavelet transform of heart rate variability [Text] / T. Takagi, M. Ohishi, N. Ito, M. Kaibe, Y. Tataru, M. Terai, A. Shiota, N. Hayashi, H. Rakugi, T. Ogihara // *Hypertens. Res.* – 2006. – Vol.29, №12. – P.977-987.
205. *Exercise* training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans [Text] / I.T. Meredith, P. Friberg, G. Jennings, E.M. Dewar, V.A. Fazio, G.W. Lambert, M.D. Esler // *Hypertension.* – 1991. – Vol. 18. - P. 575-582.
206. *Fagard R.* Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population [Text] / R. Fagard, K. Pardaens, J. Staessen // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19, №3. – P.389-397.
207. *Ferrier C.* Elevated total body Noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families [Text] / C. Ferrier, H. Cox, M. Elser // *Clin. Sci.* – 1993. – Vol. 84. – P. 225-230.
208. *Filer J.S.* Leptin resistance and obesity [Text] / J.S. Filer / Presented at the 60-th Scientific of the American diabetes association (June 13, 2000) // San-Antonio, Texas, 2000.
209. *Floras J.S.* Sympathoneural and hemodynamic characteristics of young subject with mild essential hypertension [Text] / J.S. Floras, K. Harak // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 11. – P. 647-655.
210. *Folkow B.* Integration of hypertension research in the era of molecular biology [Text] / B. Folkow // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 5. – P. 18-27.

211. *Gorman J.M.* Heart rate variability in depressive and anxiety disorders [Text] / J.M. Gorman, R.P. Sloan // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 140. – P. 77-83.
212. *Hasler A.* Heart rate variability in the morning: A predictor of 24-hour ambulatory blood pressure day-night difference [Text] / A. Hasler, E. Suter, W. Vetter // *J. Hypertens.* – 1997. - Vol.15 (Suppl 4) – S. 149.
213. *Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension* [Text] / G. Parati, M. Di Rienzo, A. Groppelli et al.; In: *Heart rate variability*; M. Malik, A.J. Camm, eds. // Armonk: Futura, 1995. – P.465-478.
214. *Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension* [Text] / H. Mussalo, E. Vanninen, R. Ikaheimo, T. Laitinen, M. Laakso, E. Lansimies, J. Hartikainen // *Clin. Physiol.* – 2001. - Vol.21, №5. – P. 594-604.
215. *Heart rate variability and left ventricular diastolic function in patient with borderline hypertension with and without left ventricular hypertrophy* [Text] / G. Martini, F. Rabbia, L. Gastaldi, P. Riva, M.P. Sibona, S. Morra di Cella, L. Chiandussi, F. Veglio // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2001. – Vol.23, №1-2. – P.77-87.
216. *Heart rate variability in hypertensive subjects* [Text] / G. Piccirillo, M.R. Munizzi, F.L. Fimognari, V. Marigliano // *Int. J. Cardiol.* - 1996. - Vol.53, №3. – P.291-298.
217. *Heart rate variability in left ventricular hypertrophy* [Text] / M.K. Mandawat, D.R Wallbridge., S.D. Pringle, A.A. Riyami, S. Latif, P.W. Macfarlane, A.R. Lorimer, S.M. Cobbe // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol.73, №2. – P.139-144.
218. *Heart rate variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use* [Text] / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.
219. *Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan* [Text] / S. Julius, L. Krause, N. Schork, K. Musson // *J. Hypertens.* – 1991. – Vol.9. – P. 77-84.

220. *Influence* of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study [Text] / M.W. Gillman, W.B. Kannel, A. Belanger, R.B. D'Agostino // Am. Heart J. – 1993. – Vol.125. – P.1148-1154.
221. *Influence* of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension [Text] / M. Petretta, V. Bianchi, F. Marciano, S. Themistoclakis, V. Canonico, D. Sarno, G. Iovino, D. Bonaduce // J. Hypertens. – 1995. - Vol.13, №11. – P.1299-1306.
222. *Inhibition* of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade [Text] / E.H. Ohlstein, D.P. Brooks, G.Z. Feuerstein, R.R. Ruffolo // Pharmacology. – 1997. – Vol. 55. – P. 244-251.
223. *Jennings G.L.* Noradrenaline spillover and microneurography in patients with primary hypertension [Text] / G.L. Jennings // J. Hypertens. – 1998. - Vol. 16 (suppl. 3) – S. 35-38.
224. *Jiang H.* Regulation of myocardium beta-adrenoreceptor pathway in ventricular remodeling of heart failure patients [Text] / H. Jiang, G. Dai, Z. Feng // Chung. Hua. I. Hsueh. Chih. – 1997. - №4. – P.249-251.
225. *Joint National Committee on Prevention, Detection, evaluation and Treatment of High Blood Pressure.* The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNV VI) [Text] // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. - P. 2413-2465.
226. *Julius S.* Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension [Text] / S. Julius // J. Hypertens. – 1990. – Vol. 8. – P. 59-65.
227. *Julius S.* Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension [Text] / Eur. Heart. J. – 1998. - Vol.19 (Suppl.F). - F. 14-18.
228. *Julius S.* Sympathetic Overactivity in Hypertension: a Moving Target [Text] / S. Julius, S. Nesbitt // Am. J. Hypertens. - 1996. – Vol. 9. – P. 113-120.
229. *Kaftan A.H.* QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients [Text] / A.H. Kaftan, O. Kaftan // Jpn. Heart J. – 2000. – Vol. 41. - P.173-182.

230. *Kerut E.K.* Modern evaluation of the hypertensive patient: autonomic tone in cardiovascular disease and the assessment of heart rate variability [Text] / E.K. Kerut, J.J. McKinnie, T.D. Giles // *Blood Press. Monit.* – 1999. – Vol.4. – P.7-14.
231. *Langewitz W.* Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress [Text] / W. Langewitz, H. Ruddle, H. Schachinger // *Am. Heart J.* – 1994. – Vol.127. – P.122-128.
232. *Lee D.* Neural mechanisms in primary hypertension. Efficacy of α -blockade with doxazosin during stress [Text] / D. Lee, Z. –W. Lu, V. De Quattro // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 9, №1. – P. 47-53.
233. *Left* ventricular diastolic function in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension [Text] / J. Joroch, K. Lobos-Grudzien, A. Kowalska // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol.19 (Abstract: Suppl). – S.422.
234. *Left* ventricular mass us linked to cardiac noradrenaline in normotensive and in hypertensive patients [Text] / M. Kelm, S. Schafer, S. Miners, J. Haller // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14. – P.1357-1364.
235. *Long-term* calcium antagonist treatment of human hypertension with mibefradil or amlodipine increases sympathetic nerve activity [Text] / M. Lindqvist, T. Kahan, A. Melcher, M. Ekholm, P. Hjendahl // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol.25, №1. – P.169-175.
236. *Malik M.* Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure [Text] / M. Malik, A.J. Camm // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 72. – P.821-822.
237. *Malliani A.* Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms [Text] / A. Malliani, F. Lombard, M. Pagani // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol.71. – P.1-2.
238. *Mancia A.L.* Bjorn Folkov Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension [Text] / A.L. Mancia // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P.1553-1565.

239. *Manuck S.B.* Cardiovascular reactivity in cardiovascular disease: "Once more unto the breach" [Text] / S.B. Manuck // Int. J. Behav. Med. – 1994. - Vol. 1. – P. 4-31.
240. *Mark A.L.* The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of blood pressure [Text] / A.L. Mark // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14 (suppl.5). – S. 159-165.
241. *Matsukawa T.* Elevated sympathetic nerve activity in patients with accelerated essential hypertension [Text] / T. Matsukawa, T. Mano, M. Ishii // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92. – P. 25-28.
242. *Mortality* in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification [Text] / A.J. Camm, C.M. Pratt, P.J. Schwarz, H.R. Al-Khalidi, M.J. Spyt, M.J. Holroyde, R. Karam, E.H. Sonnenblick, J. Brum // Circulation. – 2004. – Vol. 109, №8. - P. 990-996.
243. *Nocturnal* desaturation and circadian rhythm of blood pressure in patient with mild to moderate essential hypertension / M. Buniatian, P. Zelveian, E. Oschepkova, A. Rogoza [Text] // J. Hypertens. – 1999. – Vol.17 (Suppl. 3) – S. 28.
244. *Noradrenergic* and serotonergic function in posttraumatic stress disorder [Text] / S.M. Southwick, J.H. Krystal, J.D. Bremner, C.A. Morgan, A.L. Nicolaou, L.M. Nagy, D.R. Johnson, G.R. Heninger, D.S. Charney // Arch. Gen. Psychiat. – 1997. – Vol. 54. – P. 749-758.
245. *Okabayashi J.* Effects of nifedipine and enalapril on cardiac autonomic nervous function during the titl test in elderly patients with hypertension [Text] / J. Okabayashi, K. Matsubayashi, J. Doi // Hypertens. Res. – 1997. – Vol. 20, №1. – P. 1-6.
246. *Oosting J.* Autonomic control of ultradian and circadian rhythms of blood pressure, heart rate and baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats

- [Text] / J. Oosting, H.A. Struijker-Boudier, B.J. Jassen // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol.15. – P.401-410.
247. *Parati G.* Determinants of heart rate and heart rate variability [Text] / G. Parati, M. Di Rienzo // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 477-480.
248. *Postexercise* decrease in arterial blood pressure, total peripheral resistance and in circulatory responses to brief hyperoxia in subjects with essential hypertension [Text] / E. Izdebska, I. Cybulska, M. Sawicki, J. Izdebski, A. Trzebski // *J. Hum. Hypertens.* – 1998. - Vol. 12, №12. - P. 855-860.
249. *Power* spectral analysis of the heart rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: the effect of a left ventricular mass reduction [Text] / M.L. Muiesan, D. Rizzoni, R. Zulli, M. Castellano, G. Bettoni, E. Porteri, E. Agabiti-Rosei // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16, № 11. – P. 1641-1650.
250. *Prognostic* significance of blood pressure and heart rate variability: the Ohasama study [Text] / V. Kikuya, A. Hozawa, T. Ohokubo, I. Tsuji, M. Michimata, M. Matsubara, M. Ota, K. Nagai, T. Araki, H. Satoh, S. Ito, S. Hisamichi, Y. Imai // *Hypertension.* – 2000. – Vol.36. – P.901-906.
251. *Prognostic* value of 24-hour pressure variability [Text] / A. Fratolla, G. Parati, C. Cuspidi, K. Parelli // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol.11. – P.1133-1137.
252. *PROGRESS* Collaborative group. Randomized trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack [Text] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
253. *Rahn K.Y.* The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension [Text] / K.Y. Rahn, M. Barenbrock, M. Hausberg // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol.17 (Suppl.3). – S.11-14.
254. *Reaven G.M.* Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system [Text] / G.M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // *N. Engl. J. Med.* - 1996. – Vol. 334. - P.374-381.
255. *Reduced* heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study [Text] / J.P. Singh,

- M.G. Larson, H. Tsuji, J.C. Evans, C.J. O'Donnell, D. Levy // *Hypertension*. – 1998. – Vol.32, №2. – P.293-297.
256. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [Text] / G. Mancia, G. Parati, M. Henning, B. Flatau, S. Omboni, F. Glavina, B. Costa, R. Scherz, G. Bond, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol.19. – P.1981-1989.
257. *Relationship* between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study [Text] / D. Sander, C. Kukla, J. Klingelhofer, W. Kerstin, C. Bastian // *Circulation*. – 2000. – Vol.102. – P.1536-1541.
258. *Relationship* between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile [Text] / K. Narkiewicz, M. Winnicki, K. Schroeder, B.G. Phillips, M. Kato, E. Cwalina, V.K. Somers // *Hypertension*. – 2002. – Vol.39. – P.168-172.
259. *Relationship* of obesity and diet to sympathetic nervous system activity [Text] / R.J. Troisi, S.T. Weiss, D.R. Parker, D. Sparrow, J.B. Young, L. Landsberg // *Hypertension*. – 1991. – Vol. 17. – P. 669- 677.
260. *Role* of corticotropin-releasing factor in effects of leptin on sympathetic nerve activity and arterial pressure [Text] / M.L. Correia, D.A. Morgan, J.L. Mitchell, W.I. Sivitz, A.L. Mark, W.G. Haynes // *Hypertension*. – 2001. – Vol.38. – P.384-388.
261. *Schachter M.* The Sympathetic Nervous System and Hypertension [Text] / M. Schachter // London: Martin Dunitz Ltd, 1997. – P.2-56.
262. *Spectral* analysis of heart rate variability in elderly non-dipper hypertensive patients [Text] / V. Rizzo, C.S. Villatico, F. Di Maio, D. Tallarico, A. Lorigo, F. Petretto, A. Bianchi, G. Carmenini // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol.13, №6. – P.393-398.

263. *Stress*, blood pressure reactivity and arterial hypertension: not an unambiguous relation [Text] / P. Clerson, M. Elkohen, C. Mounier-Vehier, R. Humbert, R. Jouvent, P.L. Prost, A. Carré // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1994. – Vol.87. – P.1097-1101.
264. *Sympathetic* predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability [Text] / S. Guzzetti, E. Piccaluga, R. Casati, S. Cerutti, f. Lombardi, M. Pagani, A. Malliani // J. Hypertension. – 1988. – Vol. 6, №9. – P.711-717.
265. *Symphato-vagal* interplay in the control of overall blood pressure variability in anaesthetized normotensive and hypertensive rats [Text] / A. U. Ferrari, C. Franzelli, A. Daffonchio, S. Perlini, M. Dirienzo // Am. J. Physiol. – 1996. – Vol.270. – P. 2143-2148.
266. *Thayer J.F.* The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality [Text] / J.F. Thayer, R.D. Lane // Biol. Psychol. – 2007. – Vol.74, №2. – P.224-242.
267. *The effects* of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity [Text] / G. Jennings, L. Nelson, P. Nestel, M. Esler, P. Korner, D. Burton, J. Bazelmans // Circulation. – 1986. – Vol. 73. – P. 30-40.
268. *The effects* of various definitions of dipping and daytime and night-time on characterization of 24h profiles of blood pressure [Text] / A. Butkevich, R. Phillips, K. Sheinart, S. Tuhin // Blood Press. Monit. – 2000. – Vol. 5. – P. 19-22.
269. *Tourniquet-induced* hypertension correlates with autonomic nervous system changes detected by power spectral heart rate analysis [Text] / J.E. Telzloff, J.J. O'Hara, H.J. Yoon, A. Schubert // J. Clin. Anesthesia. – 1997. - Vol.9, №2. – P.138-142.
270. *Vannucchi P.L.* Blood pressure and heart rate relationship in normotensive and hypertensive subjects [Text] / P.L. Vannucchi, M. Cipriani, A. Montigiani // Angiology. – 1993. - Vol.44, №2. – P.146-151.

271. *Ventricular* adrenomedullin levels correlate with the extent hypertrophy in rats [Text] / A. Morimoto, T. Nishikimi, F. Yoshihara, T. Horio, N. Nagaya, H. Matsuo, K. Dohi, K. Kangawa // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P.1146-1152.
272. *Wallin B.G.* Possible genetic influence on the strength of human muscle sympathetic nerve activity at rest [Text] / B.G. Wallin, M.M. Kunitomo, J. Sellgren // *Hypertension*. – 1993. – Vol. 22. – P. 282-292.
273. *Williams P.D.* Genetic influence on plasma catecholamines in human twins [Text] / P.D. Williams, I.B. Puddey, L.J. Beilin // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. – 1993. – Vol.84 – P.225-230.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА № 7

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. ЕКАТЕРИНБУРГА

г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 33

тел./факс 41-73-18

на № 05.07 от 2007 г. № 03/150



«Утверждаю»

Главный врач МУ ЦГБ № 7

А.А. Дорнбуш

«05» июля 2007г.

Акт внедрения

в практику работы МУ ЦГБ №7 г. Екатеринбурга результатов диссертационной работы Андреева П.В. на тему «Клинико-патогенетическое значение оценки variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе заместителя главного врача ЦГБ №7 по лечебной работе Л.И. Былинкиной, заведующего кардиологическим отделением Е.С. Бараца и и.о. заведующей терапевтическим отделением №2 Е.В. Мельниковой удостоверяем, что с 2004 года в кардиологическом и терапевтических отделениях МУ ЦГБ №7 больным гипертонической болезнью проводится комплексное обследование с использованием анализа variability ритма сердца, методики суточного мониторирования АД с последующим назначением индивидуализированной антигипертензивной фармакотерапии с учетом вегетативной регуляции ритма сердца. Также осуществляется информационное обучение пациентов методам самоконтроля АД. Проводимая фармакотерапия приводит к оптимизации лечения, коррекции вегетативной дисфункции, снижению числа повторных госпитализаций по поводу АГ и её осложнений, более высокой приверженности больных к лечению.

Председатель:

Заместитель главного врача
по лечебной работе

Л.И. Былинкина

Члены комиссии:

Зав. кардиологическим отделением
И.о. зав. терапевтическим отделением №2

Е.С. Барац
Е.В. Мельникова

Подписи сотрудников ЦГБ №7 заверяю.
Заместитель главного врача по кадрам

Головачева Н.П.