

*На правах рукописи*

**АНДРЕЕВ**  
**Павел Витальевич**

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

14.00.06 – Кардиология

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

Екатеринбург – 2007

**Работа выполнена** в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель**

Доктор медицинских наук, профессор **Кустова Ника Ивановна**

**Официальные оппоненты**

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,

профессор **Оранский Игорь Евгеньевич**

Доктор медицинских наук **Гришина Ирина Федоровна**

**Ведущая организация**

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «17» октября 2007 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата - на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь

доктор медицинских наук, профессор

**Рождественская Е.Д.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** 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 (Оганов Р.Г., 1999; Российские рекомендации ВНОК, 2004). 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% (Шальнова С.А. и соавт., 2006). Опасные тенденции наблюдаются в нашей стране у детей и подростков – у 21,6 тыс. поставлен диагноз гипертонической болезни (Ощепкова Е.В., 2002). Имеются сведения о том, что врачи первичного звена здравоохранения недостаточно знакомы с современными требованиями лечения АГ (Лазарева О.А., 2005). 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.

В последние годы исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) широко используется для оценки нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (Баевский Р.М. и соавт., 1999; Земцовский Э.В. и соавт., 2004; Хаспекова Н.Б. и соавт., 2004; Фомин Ф.Ю., 2006; Parati G., 2003). 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 ВРС может стать ключом к пониманию клинко-патогенетических особенностей формирования и прогрессирования артериальной гипертонии (Остроумова О.Д. и соавт., 2000; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2003; Raymond B. et al., 1997; Kaftan A.H., 2000).

Анализ ВРС свидетельствует о наличии ассоциации снижения ВРС с развитием АГ. В ряде исследований показано, что АГ характеризуется возрастанием низкочастотных (преимущественно симпатических) влияний на сердечный ритм (Остроумова О.Д. и соавт., 2000; Piccirillo G. et al., 1996; Schachter M., 1997). Другие авторы отмечают у больных АГ снижение высокочастотного компонента спектра, свидетельствующего об

уменьшении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) (Шляхто Е.В., 2002; Langewitz W. et al., 1994; Liao D. et al., 1996). Во Фремингемском исследовании наиболее прогностически значимым в плане развития АГ был низкочастотный параметр спектра, но только у мужчин (Singh J.P. et al., 1998). Обнаружены различия характеристик ВРС при I и II стадиях гипертонической болезни (ГБ), что может служить неспецифическими дифференциально-диагностическими маркерами функциональных нарушений сосудистого тонуса и процессов кардиоваскулярного ремоделирования (Миронов В.А., 1999).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что мере увеличения степени АГ снижается общая ВРС (Рябыкина Г.В. и соавт., 1997; Павлова Н.Б. и соавт., 2001; Шабалин А.В. и соавт., 2004). Однако, по данным Потешкиной Н.Г. и соавт. (2001), на временные показатели ВРС оказывает влияние не степень АГ, а наличие у больных высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Обнаружено существенное снижение ВРС в группе пациентов с выраженной, преимущественно ночной, АГ и высокой степенью риска (Розум Л.А., Подпалов В.П., 2001). Изучение корреляционных связей временных показателей ВРС и уровня АД показало более низкую вариабельность ритма сердца у лиц с высокими цифрами диастолического АД (Туев А.В. и соавт., 2002). В то же время, по данным В.М. Михайлова (2002), 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 (Кобалава Ж.Д. и соавт., 1999, 2004; Зелвеян П.А. и соавт., 2002; Verdecchia P. et al., 1998). Имеются данные о повышении активности симпатического отдела ВНС у больных АГ в случаях стабильного повышения АД без его ночного снижения (Лышова О.В. и соавт., 2000; Шляхто Е.В., 2002; Kohara K. et al., 1995; Rizzo V. et al., 1999). В то же время в ряде исследований показано, что циркадные параметры АД определяются активностью парасимпатического отдела ВНС (Казанцева К.С., Трушинский З.К., 2004; Chakko S. et al., 1993; Lee D. et al., 1996; Takagi T. et al., 2006). Повышенная вариабельность АД также может служить отражением избыточной реактивности симпатического отдела ВНС (Ощепкова Е.В. и соавт., 1994; Сидорова

Н.В., 2002; Аникин В.В. и соавт., 2004; Цырлин В.А. и соавт., 2005). 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 (Бойцов С.А. и соавт., 2000; Куклин С.Г., Дзизинский А.А., 2001).

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 (Миронов В.А., 1999; Флейшман А.Н. и соавт., 2001). Вместе с тем данных, свидетельствующих о положительном влиянии антигипертензивной фармакотерапии на вариабельность ритма сердца, возможности при этом коррекции вегетативной дисфункции, недостаточно (Елисеенко Л.Ф., 2006; Моисеенко С.В., 2006). 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 (Minami J. V. et al., 1998; Hamada T. et al., 1998; Binggeli C. et al., 2002), другие, напротив, отмечают возрастание симпатического тонуса (Миронов В.А., 1999; Лопатин Ю.М. и соавт., 2003; Karas M. et al., 2005; Lindvist M. et al., 2007).

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 мониторинга АД с определением типа циркадного ритма и вариабельности АД. Показана целесо-

образность использования анализа ВРС в клинической практике для дифференцированного назначения антигипертензивных средств в зависимости от направленности вегетативной дисфункции. Подтверждено нормализующее влияние пролонгированного  $\beta$ -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.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы исследования внедрены в практику работы кардиологического и терапевтических отделений МУ ЦГБ №7 г. Екатеринбург. 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.

### **Апробация работы и публикации**

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  $\beta$ -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).

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 4 в центральной печати, 10 – в местной. Имеются 2 публикации в рецензируемых журналах.

### **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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; 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%). Отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность отмечена у 70 больных (70%), курение – у 33 человек (33%). 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.

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 (IV-III стадии по Н.Д. Стражеско - В.Х. Василенко), с выраженными нарушениями функции печени и почек, а также лица, имеющие противопоказания к приему  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов медленных кальциевых каналов или тиазидных диуретиков.

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

Обследование больных АГ проводилось по общепринятой схеме: расспрос, объективное исследование физическими методами, лабораторно-инструментальное исследование (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, по показаниям - ультразвуковое исследование почек и дуплексное сканирование почечных артерий, при необходимости - консультация эндокринолога, невролога).

У 91 больного проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью осциллометрического аппарата АВРМ-02 (фирма "Meditech", Венгрия). В дневное время АД регистрировалось каждые 15 минут, в ночное – каждые полчаса. Анализировались следующие показатели СПАД: среднесуточное, среднедневное и средненочное значения систо-

лического и диастолического АД; максимальные и минимальные значения АД за указанные выше промежутки времени; среднесуточное пульсовое давление; индексы времени и площади; вариабельность АД (отдельно для периода бодрствования и периода сна); степень ночного снижения АД (СНС АД).

Исследование вариабельности ритма сердца проводили на аппаратно-программном комплексе «ВНС-Ритм» (фирма «Нейрософт», Иваново, Россия), который предусматривает технически стандартизированный на территории России метод оценки так называемых «коротких записей» сердечного 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. Далее в автоматическом режиме проводился временной и спектральный анализ ВРС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии и Северо-Американского Электрофизиологического общества (1996).

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 клинко-патогенетического варианта ГБ на основании данных о вегетативной регуляции сердечного ритма, полученных путем анализа вариабельности ритма сердца. 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:  
- **при преобладании тонуса симпатической нервной системы в покое и/или в случаях её избыточной активации при функциональной ортостатической пробе** использовали пролонгированный селективный  $\beta$ -адреноблокатор бетаксол (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, Chinoi, Венгрия) в дозе 12,5 мг;

- при ваготонии покоя и/или сниженной активации симпатической нервной системы по данным ортостатической 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.

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы (через 2 недели в случае неудовлетворительного гипотензивного эффекта). Продолжительность исследования составила 4 недели активного лечения. Больные, достигшие оптимального уровня АД, продолжали прием препаратов в той же дозе, в ином случае проводилась коррекция терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA V. 6.0 фирмы "StatSoft Inc" с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев: Шапиро-Уилка для анализа распределения изучаемых признаков, Левена для проверки гипотезы о равенстве дисперсий, *t*-критерия Стьюдента и U Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных выборок, Вилкоксона для парных сравнений двух связанных выборок,  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точного критерия Фишера для сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах. Анализ связи отдельных признаков устанавливался с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Для оценки влияния двух и более 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

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 (табл. 1 и 2).

Показатели ВРС у больных ГБ I стадии в сравнении с контрольной группой

Проба	Показатель	Больные ГБ I стадии (n=33)	Контрольная группа № 1 (n=30)	p
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
	TP, мс <sup>2</sup>	1580 (994; 3467)	3712 (1782; 4691)	0,003
	VLF, мс <sup>2</sup>	649 (383; 1135)	975 (687; 1603)	0,046
	LF, мс <sup>2</sup>	469 (317; 1134)	1099 (585; 1867)	0,011
	HF, мс <sup>2</sup>	367 (195; 782)	1038 (556; 1812)	0,001
	LF norm, н.у.	59,7±12,5	49,7±17,7	0,012
	HF norm, н.у.	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 ортостатическая 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
	TP, мс <sup>2</sup>	1724 (899; 2302)	1932 (1269; 3101)	нд
	VLF, мс <sup>2</sup>	703 (433; 1180)	845 (462; 1326)	нд
	LF, мс <sup>2</sup>	538 (344; 910)	840 (376; 1498)	нд
	HF, мс <sup>2</sup>	127 (66; 268)	183 (106; 505)	нд
	LF norm, н.у.	78,6±10,2	76,9±12,8	нд
	HF norm, н.у.	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	

У больных ГБ I стадии в состоянии покоя по сравнению с практически здоровыми лицами оказались достоверно снижены общая вариабельность ритма сердца (SDNN и CV), а также показатели RMSSD и pNN50, отражающие уменьшение тонуса парасимпатического отдела ВНС (табл. 1). 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.

Результаты 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, что отражает уменьшение активности парасимпатического отдела ВНС. Относительный вклад низкочастотного (%LF) и очень низкочастотного компонента (%VLF) не имел существенных отличий от контрольной группы (рис. 1). Тем не менее, соотношение активности симпатического отдела ВНС к парасимпатическому в сравниваемых группах различалось. Так, активность симпатического отдела ВНС, выраженная в нормализованных единицах (LF norm), относительно парасимпатического у больных ГБ I стадии оказалась увеличенной ( $p=0,012$ ), соответственно активность парасимпатического отдела (HF norm) - 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, тогда как при активной ортостатической пробе вегетативная регуляция достоверно не различалась.

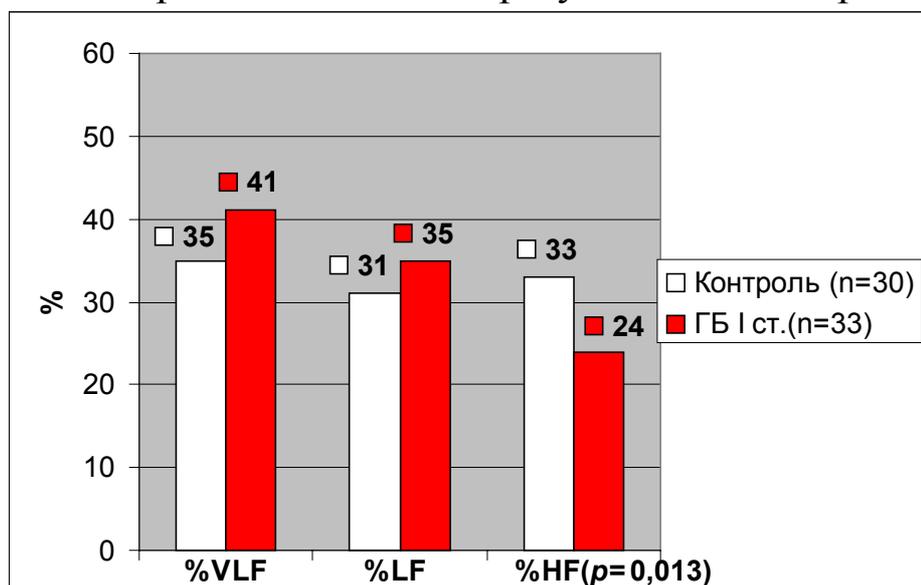


Рис. 1. Сравнение относительного вклада спектральных компонентов в общую мощность спектра ВРС в покое у больных ГБ I стадии и здоровых

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

При ГБ II стадии вегетативное функционирование оказалось принципиально иным, что было выявлено при сравнении показателей ВРС больных и контрольной группы (табл. 2). Отмечено достоверное снижение общей ВРС (SDNN и CV), существенное уменьшение показателей RMSSD и pNN50, отражающее уменьшение тонуса парасимпатического отдела ВНС. ЧСС не имела существенных различий у этой группы больных по сравнению с практически здоровыми лицами.

По данным спектрального анализа ВРС, 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 АОП эти показатели имели аналогичную направленность. В состоянии покоя у больных ГБ II стадии по сравнению со здоровыми обнаружено существенное снижение доли как симпатических волн (%LF,  $p = 0,002$ ), так и парасимпатических (%HF,  $p < 0,001$ ), одновременно увеличился вклад в общий спектр церебральных эрготропных влияний (%VLF,  $p < 0,001$ ), отражающих выраженную активацию надсегментарного отдела ВНС (рис. 2). Вместе с тем соотношение активности симпатического отдела ВНС к парасимпатическому в сравниваемых группах в состоянии покоя различалось. Так, активность симпатического отдела ВНС, выраженная в нормализованных единицах (LF norm), относительно парасимпатического у больных ГБ II стадии оказалась увеличенной ( $p = 0,032$ ), соответственно активность парасимпатического отдела (HF norm) - сниженной ( $p = 0,032$ ). Следствием этого явилось увеличение индекса симпатовагального взаимодействия LF/HF в группе больных по сравнению с контролем ( $p = 0,025$ ).

В данном случае преобладание одного отдела над другим 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.

Таблица 2

Показатели ВРС у больных ГБ II стадии в сравнении с контрольной группой

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
	TP, мс <sup>2</sup>	1188 (591; 1749)	2057 (1474; 4077)	<0,001
	VLF, мс <sup>2</sup>	601 (305; 1027)	822 (404; 1664)	0,031
	LF, мс <sup>2</sup>	283 (128; 434)	798 (457; 1128)	<0,001
	HF, мс <sup>2</sup>	154 (75; 376)	761 (421; 1145)	<0,001
	LF norm, n.u.	60,7±18,6	51,9±18,0	0,032
	HF norm, n.u.	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	R-R min, мс	656 (570; 717)	600 (562; 660)
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
TP, мс <sup>2</sup>		876 (476; 1588)	1937 (1292; 2675)	<0,001
VLF, мс <sup>2</sup>		458 (305; 844)	918 (611; 1280)	0,003
LF, мс <sup>2</sup>		226 (122; 484)	826 (410; 1119)	<0,001
HF, мс <sup>2</sup>		74 (30; 197)	182 (110; 325)	<0,001
LF norm, n.u.		77,3 (62,4; 86,3)	78,8 (70,5; 88,5)	нд
HF norm, n.u.		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

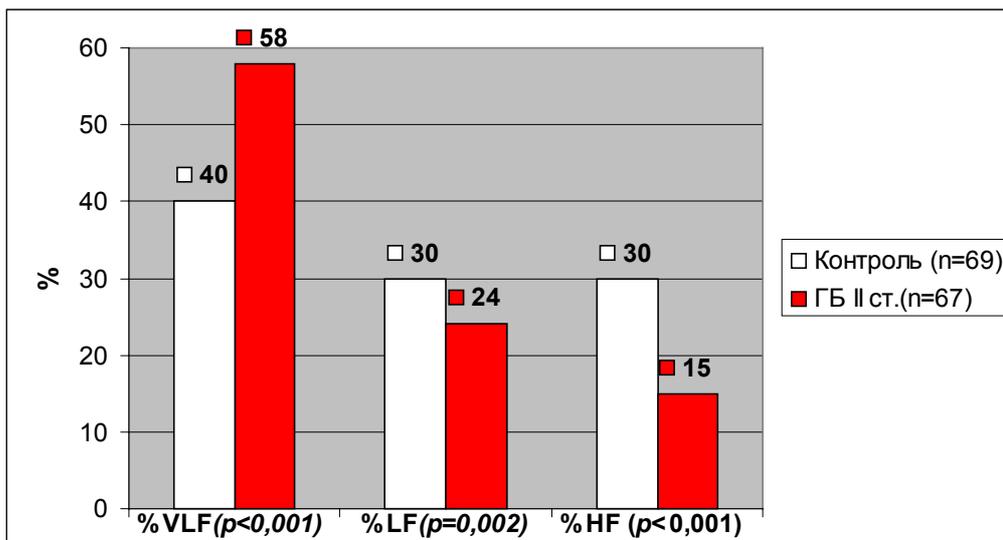


Рис. 2. Сравнение относительного вклада спектральных компонентов в общую мощность спектра ВРС в покое у больных ГБ II стадии и здоровых

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

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

### **Анализ взаимосвязи показателей ВРС и клинко-функциональных параметров у больных ГБ**

Анализ взаимосвязи показателей ВРС и клинко-функциональных параметров у больных ГБ показал, что по мере прогрессирования ГБ происходит снижение вариабельности ритма сердца, редукция периферических вегетативных влияний на синусовый узел (симпатических и парасимпатических) с активацией надсегментарного отдела ВНС. Так, в состоянии покоя выявлены корреляции стадии ГБ с CV ( $r_s = -0,27$ ,  $p = 0,007$ ), TP ( $r_s = -0,24$ ,  $p = 0,014$ ), %LF ( $r_s = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ), %VLF ( $r_s = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ), %HF ( $r_s = -0,29$ ,  $p = 0,003$ ); при АОП – с SDNN ( $r_s = -0,26$ ,  $p = 0,008$ ), CV ( $r_s = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ), TP ( $r_s = -0,28$ ,  $p = 0,005$ ), %LF ( $r_s = -0,45$ ,  $p < 0,001$ ), %VLF ( $r_s = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ). Аналогичное снижение вариабельности ритма сердца с одновременным

уменьшением сегментарных вегетативных влияний и активацией надсегментарного отдела ВНС наблюдается у больных ГБ при увеличении степени АГ, риска сердечно-сосудистых осложнений и возраста пациентов.

Корреляционный анализ взаимосвязи «офисных» показателей АД и основных параметров ВРС установил слабую корреляцию систолического АД с показателями ВРС. Статически значимых корреляций диастолического АД и показателей ВРС, а также корреляций среднесуточного уровня систолического и диастолического АД (по данным СМАД) и показателей ВРС не обнаружено. Показатели ВРС также имели слабую корреляционную связь со степенью ночного снижения АД. Вариабельность систолического АД в дневные часы коррелировала с показателями ВРС только при АОП, в частности, с 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 вариабельности систолического АД во время бодрствования сопровождается угнетением при ортостазе вариабельности ритма сердца, а также уменьшением симпатических периферических влияний и повышением активности надсегментарного звена ВНС. Других значимых корреляций показателей ВРС и суточного профиля АД не обнаружено.

### **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, 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).

Клинико-демографическая характеристика исследуемых больных ГБ II стадии с оптимальным (дипперы) и нарушенным (нондипперы) циркадным ритмом АД представлена в таблице 3. Сравнивае-

мые 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.

Таблица 3

Клинико-демографическая характеристика 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

По данным анализа ВРС (табл. 4), для больных нондипперов по сравнению с дипперами характерно снижение общей variability ритма сердца (SDNN и CV) (рис. 3). Имеется тенденция к уменьшению активности в покое парасимпатического отдела ВНС. Активность парасимпатического отдела ВНС при АОП оказалась сниженной, что выражается снижением в этой группе RMSSD и pNN50. Частота сердечных сокращений в покое у нондипперов имела тенденцию к увеличению, при АОП – не претерпела существенных изменений.

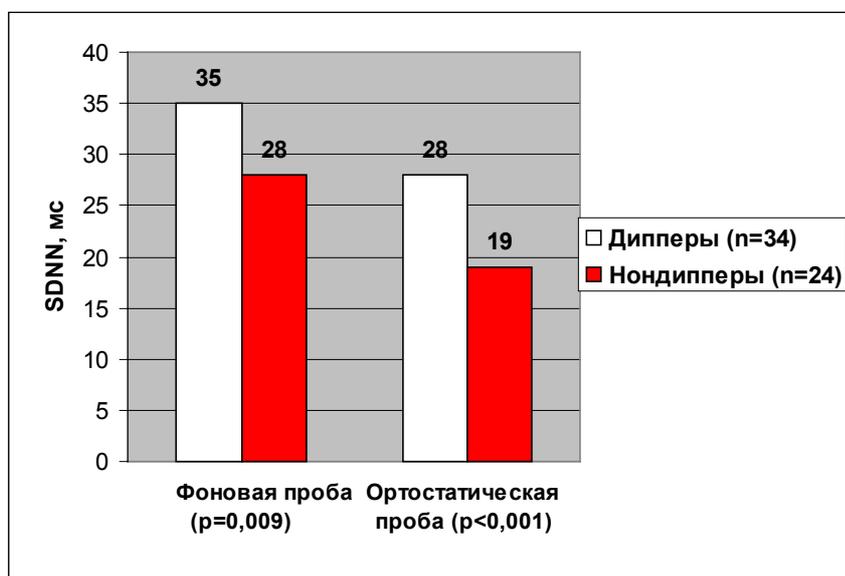


Рис. 3. Общая variability ритма сердца по данным временного показателя SDNN у больных ГБ II стадии с оптимальным и нарушенным циркадным ритмом АД в покое и при АОП

Показатели 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	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 <sup>0,07</sup>
	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, в мин	68 (64; 73)	73 (69; 75)	нд <sup>0,08</sup>
	TP, мс <sup>2</sup>	1396 (944; 2338)	799 (352; 1259)	0,007
	VLF, мс <sup>2</sup>	755 (481; 1225)	337 (249; 825)	0,01
	LF, мс <sup>2</sup>	330 (181; 480)	165 (90; 350)	0,012
	HF, мс <sup>2</sup>	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	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, в мин	79 (75; 92)	80 (76; 91)	нд
	TP, мс <sup>2</sup>	961 (670; 1425)	473 (365; 1232)	0,004
	VLF, мс <sup>2</sup>	587 (394; 901)	361 (263; 532)	0,009
	LF, мс <sup>2</sup>	263 (138; 403)	127 (69; 337)	0,024
	HF, мс <sup>2</sup>	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	

По данным спектрального анализа ВРС, для нондипперов в состоянии покоя характерно снижение общей мощности спектра ТР ( $p=0,007$ ) за счет снижения отдельных её составляющих – VLF, LF и HF ( $p<0,05$ ). 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 ТР, 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).

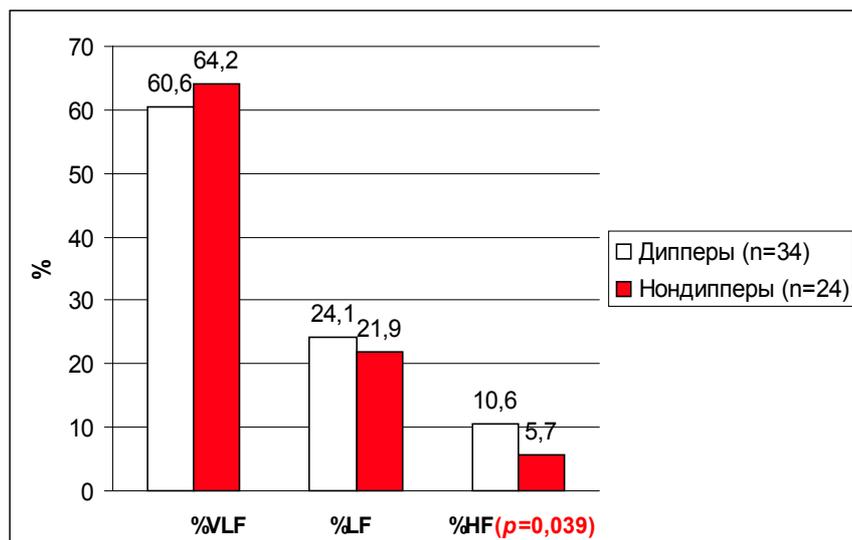


Рис. 4. Сравнение относительного вклада спектральных компонентов в общую мощность спектра ВРС у больных ГБ II стадии с оптимальным и нарушенным циркадным ритмом АД при активной ортостатической пробе.

Тем не менее, соотношение активности симпатического отдела ВНС к парасимпатическому в сравниваемых группах различалось. Так, при АОП активность симпатического отдела ВНС, выраженная в нормализованных единицах (LF norm), относительно парасимпатического у нондипперов

оказалась увеличенной - 85,2 против 75,5 в группе дипперов ( $p=0,023$ ), соответственно активность парасимпатического отдела (HF norm) 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 ( $p=0,023$ ). 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 компонента %HF в общую мощность спектра без увеличения низкочастотного компонента %LF.

Таким образом, результаты временного и спектрального анализа ВРС свидетельствуют о существенном снижении вариабельности ритма сердца у больных ГБ с нарушенным циркадным ритмом АД в виде его недостаточного ночного снижения. Для пациентов данной группы характерно наличие дисбаланса сегментарного (периферического) звена ВНС в виде уменьшения активности парасимпатического отдела при ортостатической пробе и возникающего в связи с этим относительного преобладания симпатического отдела ВНС.

### **Оценка значения вегетативной регуляции в повышении вариабельности АД в течение суток**

Для определения роли вегетативной регуляции в повышении вариабельности АД в течение суток был проведен сравнительный анализ временных и спектральных показателей ВРС у больных ГБ с нормальной ( $n=48$ ) и повышенной ( $n=43$ ) вариабельностью АД. Как видно из табл. 5, пациенты сравниваемых групп оказались сопоставимы по полу, стадии ГБ, уровню ДАД, а также по уровню среднесуточного САД и ДАД, полученного по данным СМАД. Однако больные ГБ с повышенной вариабельностью АД оказались значительно старше пациентов с нормальной вариабельностью АД, степень АГ и уровень клинического систолического АД у них также статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной вариабельностью АД.

Анализ влияния вариабельности АД на показатели ВРС проведен с поправкой на степень АГ и возраст пациентов с помощью многофакторного дисперсионного анализа с учетом ковариат (ANCOVA). Показатели ВРС, имеющие ненормальное распределение, предварительно подвергались процедуре логарифмирования и представлены в виде  $\log(x)$ . В дальнейшем анализе использовались только статистически значимые суммар-

ные модели влияния вариабельности АД, степени АГ и возраста пациентов на показатели ВРС (табл. 6).

Таблица 5

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

Таблица 6

Результаты многофакторного анализа влияния вариабельности АД, степени АГ и возраста пациентов на показатели ВРС у больных ГБ (n=91)<sup>1</sup>

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

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

<sup>2</sup> Вариабельность АД × Степень АГ

По результатам многофакторного дисперсионного анализа независимое от степени АГ и возраста больных влияние вариабельности АД на временные и спектральные показатели ВРС не доказано, тогда как степень АГ и возраст пациентов оказывали статистически значимое независимое влияние на показатели ВРС. Так, общая ВРС в покое ( $\log$  SDNN,  $\log$  TP) зависела только от степени АГ ( $p < 0,05$ ). Активность надсегментарного звена 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 ( $F=10,65$ ,  $p=0,002$ ). На большинство  $\log$ -преобразованных показателей спектрального анализа ВРС при АОП влиял возраст пациентов независимо от вмешательства других рассматриваемых факторов ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем на показатели симпатовагального баланса при АОП оказывало независимое влияние взаимодействие факторов «Вариабельность АД  $\times$  Степень АГ».

### **Оценка влияния лечения бетаксололом на показатели вариабельности ритма сердца и суточного профиля артериального давления**

По данным анализа ВРС (табл. 7), на фоне лечения бетаксололом в течение четырех недель увеличилась общая вариабельность ритма сердца SDNN (на 53% в покое и 57% при АОП,  $p < 0,01$ ). Отчетливо увеличился вклад высокочастотной (вагусной) составляющей RMMSD (прирост в покое на 78%,  $p < 0,001$ , при АОП - на 64%,  $p=0,001$ ). Отмечено статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений.

По данным спектрального анализа ВРС, в этой группе больных общая мощность спектра (TP) статистически значимо увеличилась только при фоновой пробе (на 68%,  $p=0,003$ ), тогда как при АОП имелась только тенденция к её увеличению (на 71%,  $p=0,092$ ). Отчетливо увеличилось влияние на сердечный ритм парасимпатического отдела ВНС, выраженное как в абсолютных единицах (HF), так и в относительных (HF norm). Активность симпатического отдела ВНС относительно парасимпатического (LF norm) на фоне лечения уменьшилась, 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,  $p=0,033$ ).

Динамика показателей 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, в мин	74 (68; 79)	65 (57; 70)	<0,001
	TP, мс <sup>2</sup>	1018 (580; 1739)	1705 (876; 2905)	0,003
	VLF, мс <sup>2</sup>	460 (335; 884)	728 (462; 1233)	нд
	LF, мс <sup>2</sup>	227 (168; 497)	401 (167; 673)	нд
	HF, мс <sup>2</sup>	129 (60; 328)	324 (134; 1111)	<0,001
	LF norm, п.у.	67,6±12,6	51,7±17,3	<0,001
	HF norm, п.у.	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	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, в мин	87 (80; 95)	69 (65; 77)	<0,001
	TP, мс <sup>2</sup>	788 (470; 1575)	1347 (819; 1903)	нд
	VLF, мс <sup>2</sup>	430 (271; 860)	583 (408; 1200)	0,045
	LF, мс <sup>2</sup>	270 (134; 534)	307 (194; 574)	нд
	HF, мс <sup>2</sup>	67 (30; 130)	142 (65; 222)	0,009
	LF norm, п.у.	83,3 (73,0; 88,4)	70,0 (55,3; 85,7)	<0,001
	HF norm, п.у.	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	

Аналогичную направленность имели показатели, отражающие процентный вклад каждого спектрального компонента в общий спектр. Так, достоверно увеличился вклад высокочастотной (вагусной) составляющей, уменьшилась доля низкочастотного (преимущественно симпатического) компонента при АОП.

На фоне четырехнедельной терапии, по данным СМАД, в «группе бетаксолола» достоверно уменьшилось большинство показателей суточного профиля АД (табл. 8).

Таблица 8

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

Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	$\Delta$	<i>p</i>
САД <sub>ср</sub> (24), мм рт.ст.	144,2±13,2	126,5±8,7	-18,0±9,6	<0,001
САД <sub>макс</sub> (24), мм рт.ст.	179,4±16,1	157,2±13,0	-22,7±14,6	<0,001
САД <sub>мин</sub> (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 <sub>ср</sub> (24), мм рт.ст.	87,2±10,5	75,4±7,9	-12,0±5,8	<0,001
ДАД <sub>макс</sub> (24), мм рт.ст.	112,5±12,8	101,9±12,1	-10,4±8,8	<0,001
ДАД <sub>мин</sub> (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 <sub>ср</sub> (24), уд. в мин.	77,3±9,5	66,6±7,7	-11,3±7,5	<0,001
САД <sub>ср</sub> (день), мм рт.ст.	148,5±11,9	129,9±8,5	-19,0±9,5	<0,001
ДАД <sub>ср</sub> (день), мм рт.ст.	90,8±9,7	79,2±7,9	-11,7±5,2	<0,001
САД <sub>ср</sub> (ночь), мм рт.ст.	133,7±16,7	118,0±10,7	-15,8±13,3	<0,001
ДАД <sub>ср</sub> (ночь), мм рт.ст.	78,3±12,5	66,3±9,8	-12,2±9,1	<0,001

В «группе бетаксолола» у 14 (45%) пациентов отмечена повышенная вариабельность АД. Проводимая терапия привела к значимому уменьшению вариабельности САД в дневные часы ( $p<0,001$ ). У 11 из 14 (79%) больных с исходно повышенной вариабельностью АД в течение суток на фоне лечения произошла нормализация вариабельности АД ( $p=0,006$ ). На фоне лечения отмечена тенденция к увеличению степени ночного снижения АД (на 1,5±5,9%,  $p=0,096$ ). 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  $5,5 \pm 4,9$  % ( $p=0,003$ ). В целом по группе статистически значимых различий относительных частот встречаемости больных с различными типами циркадного ритма АД на фоне терапии не выявлено.

Таким образом, по данным СМАД, на фоне четырехнедельной фармакотерапии  $\beta$ -блокатором бетаксололом (в виде моно- и комбинированной с гидрохлортиазидом терапии) отмечено достоверное положительное влияние её на большинство показателей суточного профиля артериального давления больных ГБ. Лечение бетаксололом привело к увеличению variability ритма сердца, нормализации нейрогуморальной регуляции за счет устранения чрезмерной симпатической стимуляции и снижения степени периферической парасимпатической недостаточности.

### **Оценка влияния лечения амлодипином на показатели variability 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 и спектрального анализов ВРС, существенных изменений ни одного показателя не произошло. Это отражает сохранение прежней «модели» вегетативной регуляции и отсутствие возможного негативного влияния амлодипина на variability сердечного ритма в виде её уменьшения и рефлекторной активации симпатической нервной системы.

На фоне четырехнедельной терапии, по данным СМАД, в «группе амлодипина» также достоверно уменьшилось большинство показателей суточного профиля АД (табл. 9). У 18 (64%) пациентов данной группы отмечена повышенная variability АД, из них у 13 (72%) больных в течение суток на фоне лечения произошла нормализация variability АД ( $p=0,012$ ). В целом по группе проводимая терапия привела к уменьшению variability САД и ДАД в дневные часы ( $p$  соответственно  $<0,001$  и  $=0,041$ ), а также variability ДАД в ночные часы ( $p=0,036$ ). 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. 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  $4,8 \pm 4,4$  % ( $p=0,013$ ). В целом по группе статистически значимых различий относительных частот встречаемости больных с различными типами циркадного ритма АД на фоне терапии не выявлено.

Таблица 9

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

Показатель	До лечения	Через 4 нед. лечения	$\Delta$	$p$
САД <sub>ср</sub> (24), мм рт.ст.	144,5±10,5	126,9±8,7	-17,5±10,4	<0,001
САД <sub>макс</sub> (24), мм рт.ст.	184,9±14,5	160,2±11,3	-25,3±14,8	<0,001
САД <sub>мин</sub> (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 <sub>ср</sub> (24), мм рт.ст.	84,3±8,7	75,1±8,9	-8,9±4,2	<0,001
ДАД <sub>макс</sub> (24), мм рт.ст.	116,1±15,0	101,4±10,9	-14,7±14,6	<0,001
ДАД <sub>мин</sub> (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 <sub>ср</sub> (24), уд. в мин.	69,8±6,5	69,8±8,8	0,2±6,8	нд
САД <sub>ср</sub> (день), мм рт.ст.	148,6±10,1	130,6±9,4	-18,0±11,1	<0,001
ДАД <sub>ср</sub> (день), мм рт.ст.	88,2±8,9	78,7±9,3	-9,3±5,0	<0,001
САД <sub>ср</sub> (ночь), мм рт.ст.	133,5±13,2	118,0±10,3	-15,8±13,1	<0,001
ДАД <sub>ср</sub> (ночь), мм рт.ст.	75,1±8,5	66,8±9,1	-8,4±6,0	<0,001

Таким образом, по данным СМАД, на фоне четырехнедельной терапии антагонистом кальциевых каналов амлодипином (в виде моно- и комбинированной с гидрохлортиазидом терапии) отмечено достоверное положительное влияние её на большинство показателей суточного профиля АД больных ГБ с исходной ваготонией в покое и/или с недостаточной реактивностью симпатического отдела ВНС при активной ортостатической пробе.

## 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 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.
3. У больных ГБ II стадии наблюдается снижение общей вариабельности 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 вариабельности 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 вариабельности 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  $\beta$ -блокатором бетаксололом способствует достоверному увеличению вариабельности 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  $\beta$ -адреноблокаторов. У больных ГБ с ваготонией и/или с недостаточной реактивностью СНС при функциональных пробах обосновано применение пролонгированного антагониста кальциевых каналов амлодипина.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Андреев П.В. Сравнение суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и здоровых [Текст] / П.В. Андреев // Материалы Пироговской межвузовской научной конференции молодых ученых и студентов (Москва, 21-24 марта 2000г.). - **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2000. – №2 (12). – С.5.
2. Хромцова О.М. Суточный профиль артериального давления и его клиническое значение у больных гипертонической болезнью [Текст] / О.М. Хромцова, В.В. Загайнов, П.В. Андреев // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 55 научной конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, апрель 2000г.). - Екатеринбург: Изд-во УГМА. – 2000. – Ч. 1. – С.82-83.
3. Взаимосвязь показателей суточного профиля АД и структурно-функционального состояния левого желудочка у больных артериальной гипертонией [Текст] / В.В. Загайнов, О.М. Хромцова, В.В. Кочмашева, П.В. Андреев // Уральский кардиологический журнал. – 2001. - №2. – С.26-27.
4. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления при артериальной гипертонии [Текст] / О.М. Хромцова, Н.И. Кустова, В.В. Загайнов, П.В. Андреев // Уральский кардиологический журнал. – 2001. - №3. – С.25-30.
5. Андреев П.В. Эхокардиографические варианты строения левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью [Текст] / П.В. Андреев, В.В. Загайнов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 57-й научной конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 25-26 апреля 2002г.). – Екатеринбург: Изд-во УГМА. – 2002. – С.40-42.

6. Андреев П.В. Сравнение суточного профиля артериального давления у больных эссенциальной гипертонией зрелого и пожилого возраста [Текст] / П.В. Андреев, В.В. Загайнов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 58-й научной конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, апрель 2003г.). – Екатеринбург: Изд-во УГМА. – 2003. – С.31-33.
7. Андреев П.В. Вариабельность сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертонией (обзор литературы) [Текст] / П.В. Андреев, Н.И. Кустова, О.М. Хромцова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2003. – Вып. 12. – С.67-71.
8. Андреев П.В. Анализ вариабельности сердечного ритма в диагностике вегетативной дисфункции у больных гипертонической болезнью [Текст] / П.В. Андреев // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 60-й межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 20-21апреля 2005г.). – Екатеринбург: Изд-во УГМА. – 2005. – С.31-34.
9. Андреев П.В. Влияние антигипертензивной терапии на вариабельность сердечного ритма больных гипертонической болезнью [Текст] / П.В. Андреев // Достижения отечественной кардиологии: Тезисы научной конференции РКНПК МЗ РФ и Всероссийской конференции молодых ученых – кардиологов (Москва, 1-2 июня 2005г.). – М., 2005. – С.43.
10. Кустова Н.И. Влияние пролонгированного  $\beta$ -блокатора бетаксолола на суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью / Н.И. Кустова, П.В. Андреев [Текст] // Качественное использование лекарств и фармаконадзор: Тезисы I конференции с международным участием, приуроченной к 20-летию основания кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии (Казань, 12-14 октября 2005г.). - **Клиническая фармакология и терапия.** – 2005. - №4. – С.157-158.
11. Андреев П.В. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца у больных гипертонической болезнью с нарушенным циркадным ритмом артериального давления [Текст] / П.В. Андреев // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 61-й межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Екатеринбург, 26-27 апреля 2006г.). – Екатеринбург: Изд-во УГМА. – 2006. – С.22-23.
12. Андреев П.В. Эффективность бетаксолола и его влияние на вариабельность сердечного ритма у больных гипертонической болезнью [Текст] / П.В. Андреев, Н.И. Кустова // Здоровье семьи – XXI век: Материалы X Международной научной конференции (Бангкок, Таиланд, 27 апреля – 9 мая 2006г.). – Пермь: Изд-во ПОНИЦАА, 2006. – С.15-16.
13. Пути повышения эффективности лечения больных гипертонической болезнью в современных условиях [Текст] / О.М. Хромцова, Н.И. Кустова, П.В. Анд-

реев, В.В. Загайнов // Инженерия и инновационные технологии в медицине: Сборник статей под ред. В.М. Лисиенко, С.И. Блохиной. – Екатеринбург: «СВ-96», 2006. – С.39-44.

14. Андреев П.В. Подход к оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни с учетом вегетативной регуляции сердечного ритма [Текст] / П.В. Андреев // Материалы II Съезда кардиологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 14-15 февраля 2007г.). – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2007. – С.23-28.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АОП – активная ортостатическая проба

ВНС – вегетативная нервная система

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИВ – индекс времени

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

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 31.08.2007.