

*На правах рукописи*

**Мамонтов Олег Викторович**

**АВТОНОМНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА РАЗНЫХ  
ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА.  
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ЗНАЧЕНИЕ**

**14.01.05 – кардиология**

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

Санкт-Петербург  
2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Шляхто Евгений Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

**Официальные оппоненты:**

**Барсуков Антон Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ, кафедра госпитальной терапии, заместитель начальника кафедры.

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», заместитель главного врача по медицинской части.

**Попов Сергей Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», НИИ кардиологии, администрация, директор.

**Ведущая организация:**

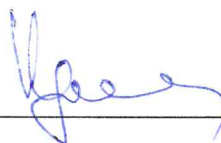
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 21 декабря 2020 г. в 15.45 на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Россия, 197739, Санкт-Петербург, пос. Солнечное, ул. Средняя, д. 6, Административный корпус, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru))

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь совета  
доктор медицинских наук, профессор \_\_\_\_\_



Недошивин  
Александр Олегович

## Общая характеристика работы

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Сердечно-сосудистая патология является важнейшей составляющей в структуре заболеваемости большинства развитых стран. На долю заболеваний системы кровообращения приходится около половины всех причин инвалидности и смертности. Чаще всего фатальная кардиоваскулярная патология на начальных этапах ассоциируется с факторами риска, к числу которых относятся и артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ достигает масштаба эпидемии. В РФ эта патология встречается примерно у 43% взрослого населения. Наряду с другими факторами риска сердечно-сосудистой патологии АГ является пусковым звеном развития сердечно-сосудистой патологии, поэтапное прогрессирование которой нашло отражение в теории «сердечно-сосудистого континуума». Этот термин, предложенный в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, представляет собой цепь связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивающихся развитием тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН). Движущей силой сердечно-сосудистого континуума является широкий спектр расстройств нейрогормональной регуляции, которые выражаются в нарушении баланса прессорных и вазодилатирующих факторов. Уже на начальной стадии развития патологии наблюдается нейроэндокринная активация, которая, как предполагается, способствует ремоделированию сердца и сосудов и направляет развитие событий по неблагоприятному сценарию (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2002).

В последние годы патогенез гипертонической болезни часто увязывают с нарушением автономной регуляции кровообращения (Sevre K. et al., 2001). При этом предполагается, что часть из этих расстройств имеет врожденный характер (Lopes H.F. et al., 2008). Однако естественное течение артериальной гипертензии также может сопровождаться усугублением вегетативных расстройств, а по мере прогрессирования заболевания на различных этапах сердечно-сосудистого континуума присоединяются дополнительные патологические состояния, которые в качестве добавочных причин могут приводить к вторичному нарушению автономной регуляции. К таким факторам можно отнести как гипертрофию миокарда (Burns J. et al., 2007), так и диастолическую дисфункцию (Rosendorff C., 2009). Однако не все работы подтверждают очевидное отрицательное влияние гипертрофии миокарда на состояние автономного контроля (Grassi G. et al., 2009). Возможно, это связано с различиями в характере или выраженности гипертрофии.

То же справедливо и в отношении ремоделирования каротидных сосудов. Существуют данные о важности поражения этой зоны для формирования ортостатической недостаточности и нарушений барорефлекторного контроля (Stoneham M.D. et al., 2009), но взаимоотношения между типом автономной дисфункции и характером ремоделирования изучены недостаточно. В особенности это касается ранних стадий этого процесса.

У больных ИБС, в особенности при наличии ХСН, также наблюдаются проявления автономной дисфункции. Однако выраженная вариабельность показателей автономного

контроля у сопоставимых по тяжести больных не позволяет связать напрямую эти два состояния. При этом отчетливо прослеживается влияние определенных типов вегетативной дисфункции на прогноз больных этой группы (Hoffmann J. et al., 2000).

Несмотря на то, что в настоящее время существует множество методов оценки параметров автономной регуляции системы кровообращения, лишь адекватная комбинация методов регистрации и нагрузочных тестов дает возможность комплексной оценки нейрогенной регуляции кровообращения. Это позволяет установить характер и возможные причины автономной дисфункции даже при сочетанной патологии.

Оценке патогенетических аспектов и клинических эквивалентов нарушения автономной регуляции кровообращения посвящены лишь единичные работы, и данная проблема не может считаться детально изученной. Нет и единого представления о влиянии нарушения автономного контроля на характер течения заболевания, а также такие показатели, как толерантность к физической и ортостатической нагрузке. Не изучены возможности восстановления автономного контроля в результате коррекции факторов риска и хирургического лечения ИБС. Все вышесказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования:** на основе комплексного изучения состояния автономной регуляции кровообращения, определить факторы формирования, характер и клиничко-патогенетическое значение комбинированной автономной дисфункции у больных на этапах сердечно-сосудистого континуума и ее динамику в ходе медикаментозного и хирургического лечения.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние возраста и отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистой патологии на состояние автономной регуляции кровообращения у здоровых добровольцев с нормальным уровнем артериального давления.

2. Определить особенности автономной регуляции кровообращения у пациентов гипертонической болезнью I, II и III стадий в зависимости от наличия поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и установить основные факторы, определяющие развитие тяжелой автономной дисфункции.

3. Проанализировать особенности автономного контроля сердца и сосудов и оценить различия нейрогенной регуляции у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса с синусовым ритмом и при фибрилляции предсердий.

4. Изучить особенности клинической картины заболевания в зависимости от выраженности и характера автономной дисфункции у больных на различных этапах сердечно-сосудистого континуума.

5. Оценить прогностическое значение параметров автономной регуляции у больных гипертонической болезнью II-III стадий и пациентов с хронической сердечной недостаточностью в ходе проспективного наблюдения.

6. Изучить изменения показателей автономной регуляции при эффективной коррекции суточного профиля артериального давления с использованием хронобиологических принципов подбора антигипертензивной терапии и коррекции липидного обмена на динамику параметров автономной регуляции кровообращения.

7. Проанализировать изменением параметров автономной регуляции кровообращения после реваскуляризации и трансплантации миокарда.

### **Научная новизна исследования**

Показано, что автономная регуляция кровообращения претерпевает значительные изменения по мере прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы от начальной стадии гипертонической болезни до формирования хронической сердечной недостаточности, а формирующаяся дисфункция регуляции оказывает непосредственное влияние на клинические проявления заболевания и прогноз пациентов. При этом изменения хронотропного контроля обусловлены у больных гипертонической болезнью, как возрастными изменениями, так и различными факторами патогенеза заболевания, и начинают отчетливо проявляться после 40 лет и при поражении органов мишеней.

У здоровых добровольцев с отягощенным по артериальной гипертензии семейным анамнезом, основные особенности автономной регуляции заключаются в ослаблении эфферентной вазомоторной реактивности на фоне повышения тонуса сосудов и симпатотонических влияний на миокард в покое. Схожие изменения выявлены и у больных гипертонической болезнью I стадией.

Развитие барорефлекторной хронотропной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью ассоциируется с высоким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, ремоделированием сонных артерий и неудовлетворительным контролем артериального давления. Нарушение сосудистой регуляции и эфферентного контроля ритма сердца связано с выраженностью ишемии миокарда, постинфарктным кардиосклерозом и кардиомегалией. Таким образом, к исходным нарушениям регуляции по мере прогрессирования сердечно-сосудистого континуума присоединятся дополнительные процессы, специфичные для каждого из этапов, что приводит к формированию комбинированной автономной дисфункции.

Обнаружено, что изменения автономного контроля влияют на течение заболевания, способствуют формированию плохо контролируемой артериальной гипертензии, желудочковой аритмии, снижению толерантности к физической нагрузке и ортостатической недостаточности. Дополнительным фактором снижения ортостатической толерантности у больных хронической сердечной недостаточностью является фибрилляция предсердий.

В ходе проспективного наблюдения больных гипертонической болезнью II-III ст., больными хронической сердечной недостаточностью было установлено прогностическое значение некоторых нетиповых показателей автономной регуляции и параметров гемодинамики. Показано, что отрицательным предиктором является не только нарушение функции артериального барорефлекса, но и изменение вазомоторной и кардиохронотропной

реактивности, повышение артериального давления в ортостазе и его вариабельности, а также неконтролируемая артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия.

Доказано, что улучшению автономной регуляции кровообращения может способствовать ряд терапевтических и хирургических методов лечения. Так устойчивое восстановление суточного профиля артериального давления вне зависимости от используемого набора антигипертензивной терапии приводит к улучшению артериального барорефлекса и увеличению спектральной мощности вариабельности сердечного ритма. Нормализация липидного обмена на ранних этапах континуума также обеспечивает повышение чувствительности артериального барорефлекса. Хирургическая реваскуляризация миокарда сопровождается восстановлением функции кардиопульмонального барорефлекса, а трансплантация сердца у больных хронической сердечной недостаточностью приводит к восстановлению различных показателей вазомоторной регуляции.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты позволили установить, что комплексная оценка автономного контроля кровообращения, включающая изучение хронотропной и вазомоторной нейрогенной регуляции, эфферентной реактивности, сердечно-сосудистых рефлексов дает возможность определить характерные расстройства автономной регуляции, присущие каждому из этапов сердечно-сосудистого континуума.

Определен характер влияний на функциональную активность автономной нервной системы возраста и наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии, что позволяет дифференцировать естественные иволютивные процессы и риск формирования артериальной гипертензии.

Ряд клинических признаков требует уточнения состояния автономной регуляции кровообращения (неудовлетворительный контроль артериального давления на фоне стандартной антигипертензивной терапии, ортостатическая недостаточность, нарушения ритма), а обнаружение значимой автономной дисфункции требует уточнения состояния липидного обмена, характера ремоделирования сосудов шеи, суточного профиля артериального давления и желудочковой аритмии.

Эффективность антигипертензивной терапии существенно снижается у больных с автономной дисфункцией, что преодолевается использованием специальных подходов: определение профиля артериального давления у больного и обнаружение точек его роста. В диссертации приводится обоснование и апробация с доказательством эффективности данного подхода.

Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний крайне важно учитывать, что у пациентов гипертонической болезнью без ассоциированных состояний (гипертонической болезнью I и II ст.) с нарушением липидного обмена эффективная холестеринснижающая терапия позволяет добиться улучшения функции артериального барорефлекса.

Выявлены факторы ортостатической недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью, в том числе при сопутствующей фибрилляции предсердий, которые могут ассоциироваться кардиальными обмороками, что должно учитываться в режимных и медикаментозных рекомендациях пациенту.

У больных гипертонической болезнью II – III и пациентов с хронической сердечной недостаточностью обнаружены предикторы неблагоприятного прогноза, связанные с состоянием автономной регуляции и особенностями гемодинамики, такие как индекс Вальсальвы, холодовая вазоконстрикция, ортостатическая гипертензия, высокая вариабельность артериального давления, периферическое сосудистое сопротивление и кожно-мышечный кровоток. Своевременный учет этих маркеров может повысить выживаемость и предотвратить снижение качества жизни.

Разработаны эффективные алгоритмы обследования, направленные на выявление причин синкопальных и пресинкопальных состояний у больных с сердечно-сосудистой патологией и комплексной оценки автономной регуляции кровообращения в клинических условиях.

### **Методология и методы исследования**

На базе клинических отделений ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ и кардиологического отделения КДЦ ПСПбГМУ осуществлялся отбор пациентов с гипертонической болезнью и ХСН, проходивших лечение в этих для обследования по утвержденному протоколу оценки автономной регуляции. Обследование выполнялось на базе отделения функциональной диагностики ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. В этом же лечебном учреждении выполнялись дополнительные лабораторно-инструментальные обследования в зависимости от конкретной нозологической формы заболевания. В диссертационной работе проанализированы результаты обследования 493 человек: 340 пациентов и 153 добровольцев из группы контроля. Ряду групп выполнялось повторное обследование в ходе проспективной оценки динамики состояния и прогноза. Помимо комплексной оценки автономной регуляции пациентами выполнялись клинические и лабораторно-инструментальные методы, применявшиеся как для всей популяции пациентов, так и специальные – для каждой из групп. Всем пациентам помимо клинического обследования выполнялся клинический минимум, включавший жалобы, анамнез заболевания, объективный осмотр, а также клинический и биохимический анализ крови с определением липидограммы, общий анализ мочи, ЭКГ в 12 отведениях, данные ЭХО-КГ. Группспецифическими методами являлись многосуточное мониторирование АД, оценка скорости распространения пульсовой волны и параметров жесткости сосудов, ультразвуковое исследование сосудов шеи, нагрузочная проба и коронарография, оценка тяжести ХСН по данным теста с шестиминутной ходьбой, кардиопульмональное тестирование, определение биомаркеров – натрийуретического пептида. Оценка автономной регуляции включала набор

функциональных проб с регистрацией кардиохронотропной и вазомоторной реакции системы кровообращения с помощью монитора АД для непрерывной регистрации, электронного электрокардиографа и окклюзионного плетизмографа.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У здоровых добровольцев зрелого возраста (более 35 лет) кардиохронотропная реактивность и ортостатическая толерантность существенно ниже, чем у молодых людей (менее 35 лет), что ассоциируется с повышением жесткости сосудов, тогда как отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии ассоциируется со снижением нейрогенной вазомоторной реактивности на фоне умеренно повышенного сосудистого тонуса и симпатотонических влияний на миокард.

2. Основными факторами развития автономной дисфункции у пациентов гипертонической болезнью являются дислипидемия, ремоделирование сонных артерий в области каротидного синуса, неудовлетворительный контроль артериального давления, ишемия миокарда и постинфарктный кардиосклероз. Дополнительным фактором автономной дисфункции и нарушения толерантности к ортостазу у больных с наличием клинически значимой хронической сердечной недостаточности является фибрилляция предсердий.

3. Развитие выраженной автономной дисфункции ассоциируется с нарушением суточного профиля артериального давления, желудочковой аритмией, способствует снижению переносимости физической нагрузки и часто проявляется снижением толерантности к ортостазу.

4. Барорефлекторная дисфункция, снижение кардиохронотропной и вазомоторной реактивности, ортостатическая гипертензия и повышение вариабельности артериального давления являются маркерами автономной регуляции, указывающими на негативный прогноз у пациентов с гипертонической болезнью II-III ст. и хронической сердечной недостаточностью.

5. Нормализации параметров автономной регуляции может способствовать, как хирургические методы лечения ишемической болезни сердца, так и нормализация суточного профиля артериального давления и липидного спектра.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 64 работы, из них: 38 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 30 статей в журналах, цитируемых в международных базах данных (входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline), из них 20 – в зарубежной печати.

Получено 4 патента на изобретения (свидетельство Роспатента № 2277845 выдано 30.04.2004, свидетельство Роспатента № 2363378 выдано 10.08.2009, свидетельство Роспатента № 2394476 выдано 20.07.2010 г., свидетельство Роспатента 2696937 выдано 15.08.2018), посвященные оценке состояния автономной регуляции у больных ГБ, ИБС,



желудочковыми аритмиями, методу подбора терапии артериальной гипертензии, созданию нового метода оценки артериального барорефлекса, а также 1 патент на полезную модель (свидетельство Роспатента на ПМ № 121719 выдано 10.11.2012) принципиально нового медицинского оборудовании – оптического окклюзионного плетизмографа.

Получено 7 Свидетельств на регистрацию компьютерных программ (№2007615223, №2008614409, №2008615629, №2011616652, №2011616653, №2011618472, №2017614895) для оценки артериального барорефлекса спектральными и временными методами, программы расчета variability сердечного ритма, АД и их совместной изменчивости, расчета кожного-мышечного кровотока для электронного плетизмографа.

Результаты выполненных исследований были доложены на Национальных конгрессах кардиологов, Европейских конгрессах по лечению сердечной недостаточности (HF ESC 2005, 2012, 2013, 2014), Конференциях Американского общества автономной регуляции (AAS 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018), Европейского общества артериальной гипертензии (ESH-ISH 2003, 2014) и Международного общества артериальной гипертензии (ISH 2016).

### **Внедрение результатов диссертации**

Результаты работы внедрены в практику отделения функциональной диагностики и НИЛ Физиологии кровообращения ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, где создана база для лаборатории комплексной оценки автономной регуляции кровообращения как для научных исследований, так и для клинической диагностики автономной дисфункции у пациентов различных групп: у больных с синкопальными состояниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом.

В настоящее время в ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова» МЗ РФ выполняется плановое амбулаторное и стационарное обследование пациентов с синкопальными состояниями, подозрением на диабетическую автономную нейропатию и другие расстройства автономной регуляции, выполняется коррекция профиля с использованием разработанного инструментального метода диагностики.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования**

Всего в исследование включено 493 человек, которые наблюдались в амбулаторных условиях и во время стационарного пребывания в клиниках ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» и факультетской терапии ПСПБГМУ в период с 2002 по 2012 год. В контрольную группу вошли добровольцы – 153 человека без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, в возрасте  $30,6 \pm 12,2$  года ( $M \pm \sigma$ ). По результатам анкетирования были выявлены лица с отягощенной наследственностью и лица у которых она была исключена. В каждой из двух групп было по 50 человек.

В основные группы включено 340 пациентов в возрасте от 17 до 85 лет с патологией системы кровообращения. На основании классификации стадийности ГБ были выделены группы пациентов, соответствующие различным этапам сердечно-сосудистого континуума, включая пациентов с клинически значимой ХСН.

В группу пациентов ГБ I ст. включено 56 человек без поражения органов-мишеней, средний возраст  $31,4 \pm 10,7$  года. Средняя длительность заболевания составляла  $2,2 \pm 3,4$  года.

В группу пациентов ГБ II ст. включены 120 пациентов (средний возраст  $54,1 \pm 12,2$  года), у которых выявлены признаки поражения органов мишеней, без ассоциированных клинических состояний. Длительность заболевания –  $17,3 \pm 12,4$  года.

В группу больных ГБ III ст., ИБС было включено 88 пациентов. Диагноз ИБС поставлен на основании положительной нагрузочной пробы или данных коронарографии, или ЭКГ и/или эхокардиографических признаков очагового поражения миокарда, или анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда с доказанными биохимическими маркерами.

Большинство пациентов имели избыточную массу тела и ожирение (73%). Около половины (47%) предъявляло жалобы на клинически значимую стенокардию, а более половины (55%) пациентов перенесли инфаркт миокарда, причем большинство с зубцом Q. У 26% пациентов выявлялись нарушения углеводного обмена, представленные сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе.

В исследование были включены 76 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (NYHA), средний возраст которых составил  $62,3 \pm 11,3$  года. У 27 пациентов на момент обследования была выявлена фибрилляция предсердий, у остальных 49 пациентов – синусовый ритм. Большая часть пациентов (70%) имела ишемическую кардиомиопатию.

У 52% пациентов наблюдались признаки дезадаптивного ремоделирования миокарда, у 25% – нарушения углеводного обмена. Среднее значение фракции выброса составило  $34,9 \pm 13,7\%$ .

Всем пациентам выполнялось общеклиническое обследование. Клинико-инструментальные исследования включали общий анализ мочи, клинический анализ крови, стандартная ЭКГ, эхокардиография (ЭХО-КГ), холтеровское мониторирование, биохимический анализ крови: креатинин, мочевиная кислота, глюкоза, натрий и калий плазмы крови. Большинству пациентов выполнялось исследование липидного спектра. Пациентам с подозрением на ИБС проводились нагрузочные тесты и/или коронарография с последующей реваскуляризацией в случае необходимости. Пациентам с ХСН определяли иммуноферментным методом уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида.

39 пациентам ГБ без регулярной терапии выполнялось обследование жесткости сосудов аппланационным методом с помощью аппарата SphygmoCor CPV System (AtCor Medical Pty Ltd., Австралия).

Изучение автономной регуляции системы кровообращения включало тестирование вазомоторного компонента КЛБР, оценку спонтанного АБР, анализ ВСР в покое и в ортостазе.

Гемодинамические параметры регистрировали непрерывным неинвазивным методом (Финапрес), с помощью монитора артериального давления (АД) – Finometer (FMS, Нидерланды) с параллельной записью ЭКГ.

Анализировались систолическое и диастолическое АД, общее периферическое сосудистое сопротивление, ударный объем, сердечный выброс, артериальная комплаентность Виндкассела и время изгнания из левого желудочка.

Оценка параметров периферической гемодинамики выполнялась методом окклюзионной плетизмографии по K. Dohn (1956) с расчетом объемной скорости кровотока (ОСК). Регистрация ОСК выполнялась в покое и при проведении двух проб: деактивации рецепторов кардиопульмональной зоны и во время холодового стресса с расчетом вазомоторного компонента (ВК). Рассчитывался хронотропный компонент спонтанного АБР, в положении лежа за 10-минутный период покоя.

Состояние кардиопульмонального барорефлекса (КПБР) исследовалось при деактивации барорецепторов низкого давления в ходе снижения венозного возврата в камере отрицательного давления для нижней части тела при создании разрежения –10 мм рт. ст.

Исследование холодовой вазоконстрикции (ХВК) выполнялось в условиях холодового воздействия (пузыря со льдом) в области грудной клетки.

Маневр Вальсальвы выполняли по общепринятой рекомендуемой методике (Junqueira L.F. Jr.. 2008).

Спектральный анализ ВСР и ВАД проводился с помощью модифицированного метода быстрого преобразования Фурье (Allen J.V., 1977) с помощью оригинального программного продукта «Программа расчета вариабельности ритма и АД и их совместной изменчивости», патент РФ рег. № 2011618473 (в соавторстве с А. Н. Калиниченко и Е. А. Журавлевой).

Всем пациентам выполнялся короткий протокол пробы с пассивным ортостазом, включающий 10-минутный период ортостатической нагрузки после 10-минутного периода покоя.

Таким образом, проводилась комплексная оценка вазомоторной и хронотропной регуляции, включающая как барорефлекторные, так и немеханорецепторные воздействия, предполагающие вовлечение эфферентных симпатических и парасимпатических нервов. Основные точки функционального воздействия на систему кровообращения каждой из проб схематически обозначены на рисунке 1.

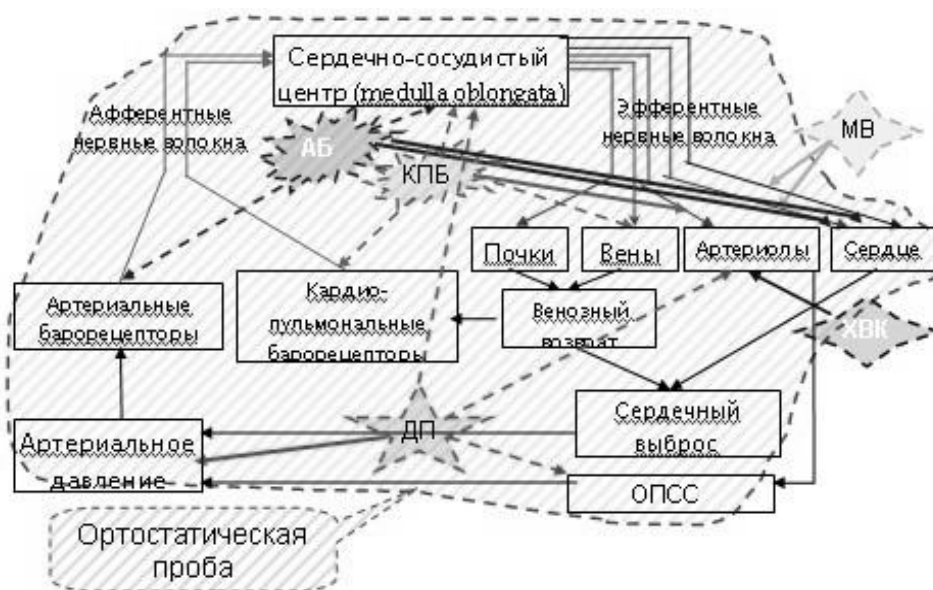


Рисунок 1 – Влияние пробы на различные звенья автономной регуляции и определяемый параметр при использовании различных тестов

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, оценкой среднего арифметического ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ) с использованием пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 10.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

### Особенности автономного контроля гемодинамики у здоровых добровольцев в зависимости от возраста

Добровольцы молодого возраста составляли примерно 2/3 от общего числа обследованных из группы контроля.

Как видно из таблицы 1, у добровольцев старшей группы величина АБР была меньше как в покое, так и во время ортостатической пробы. Вместе с тем, в процессе ортостаза наблюдалось большее его снижение.

Таблица 1 – Показатели автономной регуляции у здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста

| Показатели автономной регуляции      | Моложе 35 ( $24 \pm 5$ ) лет, $n=96$ | Старше 35 ( $47 \pm 9$ ) лет, $n=51$ | p        |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| АБР лежа, мс/мм рт. ст.              | $18,56 \pm 11,60$                    | $8,91 \pm 4,81$                      | $<0,001$ |
| АБР стоя, мс/мм рт. ст.              | $6,48 \pm 4,04$                      | $4,65 \pm 2,71$                      | $<0,05$  |
| d АБР <sub>орт</sub> , мс/мм рт. ст. | $-9,96 \pm 10,83$                    | $-3,41 \pm 2,82$                     | $<0,001$ |
| ИВ, отн. ед.                         | $2,21 \pm 0,46$                      | $1,85 \pm 0,38$                      | $<0,001$ |
| ДП, мм рт. ст.                       | $16,67 \pm 6,01$                     | $14,15 \pm 4,59$                     | $<0,05$  |

|                                   |           |           |      |
|-----------------------------------|-----------|-----------|------|
| ОСК, мл/100 см <sup>3</sup> ×мин. | 5,05±3,16 | 6,22±3,85 | 0,23 |
| ВК КПБР, отн. ед.                 | 0,27±0,17 | 0,28±0,10 | 0,92 |
| ВК ХВК, отн. ед.                  | 0,40±0,13 | 0,41±0,19 | 0,74 |

Обозначения: Примечание: АБР – артериальный барорефлекс, ИВ – индекс Вальсальвы, ДП – прирост диастолического АД в ходе динамометрической пробы, ОСК – объемная скорость кровотока в верхней трети предплечья, ВК КПБР – вазомоторный компонент кардиопульмонального барорефлекса, ХВК – холодная вазоконстрикция сосудов предплечья

В группе лиц старше 35 лет оказались ниже ИВ и ДП. Вместе с тем, не выявлено различий в величине ни кожно-мышечного кровотока, ни его динамики в ответ на деактивацию КПБР и на аппликацию холода. Также у добровольцев из старшей возрастной группы отмечалось снижение комплаентности артерий: 2,32±0,54 и 1,98±0,438; p<0,001.

В ортостазе в подгруппе старшего возраста сильнее снижалось систолическое АД (АДс), тогда как прирост диастолического АД (АДд) и ЧСС в старшей группе оказался значительно меньше. При этом прирост АДс на холодовой стресс в старшей возрастной группе, наоборот, был более значимым – dАДс: 13,1±8,7 и 5,9±6,2 мм рт. ст., p<0,05.

Еще более выраженными оказались отличия между подгруппами показателей ВСР и кросс-спектра ритма и АД (табл. 2). Изменения затрагивали все диапазоны ВСР. Кроме того, с возрастом менялось соотношение низко- и HF диапазонов, с увеличением симпатовагального индекса.

Таблица 2 – Вариабельность сердечного ритма, АД и кросс-спектра ритма у здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста

| Показатель                     |         | Моложе 35 лет,<br>n=96 | Старше 35 лет,<br>n=51 | p      |
|--------------------------------|---------|------------------------|------------------------|--------|
| ВСР, мс <sup>2</sup>           | VLF     | 3119,4±4167,0          | 1555,4±1387,0          | <0,05  |
|                                | LF      | 3759,6±4751,9          | 1855,0±2905,0          | <0,05  |
|                                | HF      | 3719,5±7008,9          | 947,0±1382,1           | <0,05  |
|                                | TP      | 10599,5±13938,5        | 4358,3±4665,9          | <0,01  |
|                                | LF+HF   | 7479,13±11276,79       | 2802,00±4078,60        | <0,05  |
|                                | LF norm | 53,84±17,81            | 66,16±13,88            | <0,001 |
|                                | HF norm | 46,16±17,81            | 33,84±13,88            | <0,001 |
|                                | LF/HF   | 1,66±1,57              | 2,61±1,81              | <0,005 |
| Кросс-спектр,<br>мс×мм рт. ст. | VLF     | 0,41±0,34              | 0,28±0,20              | <0,05  |
|                                | LF      | 0,34±0,27              | 0,25±0,21              | <0,05  |
|                                | HF      | 0,17±0,14              | 0,10±0,12              | <0,01  |
|                                | TP      | 0,93±0,64              | 0,63±0,43              | <0,01  |
|                                | LF+HF   | 0,51±0,37              | 0,35±0,31              | <0,05  |

Обозначения: ВСР – вариабельность сердечного ритма, VLF – свехнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, LF norm и HF

поgm – нормализованный низкочастотный и высокочастотный компоненты, LF/HF – симпатовагальный индекс

Выявленные различия свидетельствуют о том, что возрастные изменения в большей степени касаются регуляции ритма сердца, комплаентности артерий (КМА) и снижения ортостатической толерантности, что может объяснять нарастающую частоту ортостатических обмороков в пожилом возрасте. Подтверждением этому служит корреляция между КМА и динамикой АДс ( $r=-0,24$ ;  $p<0,004$ ) и АДд ( $r=-0,25$ ;  $p<0,004$ ) в ортостазе.

### Особенности автономного контроля гемодинамики у здоровых добровольцев с отягощенной и неотягощенной наследственностью

Основные клинические показатели групп добровольцев с отягощенной и неотягощенной наследственностью у лиц молодого возраста не различались. Средний возраст составил  $22,9\pm 4,5$  и  $24,0\pm 5,1$  года, ИМТ  $21,7\pm 3,3$  и  $22,1\pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p>0,05$ ). Уровень АД в покое ( $117,6\pm 9,62$  и  $117,5\pm 13,78$  мм рт. ст.;  $p>0,05$ ) и ЧСС ( $68,7\pm 12,6$  и  $72,0\pm 13,4$  уд./мин.;  $p>0,05$ ) также были сопоставимы.

Сравнение параметров автономной регуляции и гемодинамики выявило существенные различия, касающиеся ряда параметров (табл. 3).

Таблица 3 – Параметры автономной регуляции и системной гемодинамики у молодых пациентов с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом

| Параметр        |                        | Неотягощенная наследственность | Отягощенная наследственность | p              |         |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| По-кой          | АБР                    | $23,1\pm 12,7$                 | $17,9\pm 9,8$                | $<0,05$        |         |
|                 | LF/HF                  | $1,33\pm 29$                   | $1,79\pm 28$                 | $<0,05$        |         |
| Орто-стаз       | d СВ <sub>орт</sub>    | $-0,25\pm 0,50$                | $-0,73\pm 0,55$              | $<0,05$        |         |
|                 | d СВ <sub>1 мин.</sub> | $0,34\pm 0,50$                 | $-0,20\pm 0,33$              | $<0,005$       |         |
| Холодовая проба | ВАД                    | d VLF <sub>орт</sub>           | $56,6\pm 57,4$               | $13,6\pm 13,1$ | $<0,05$ |
|                 |                        | d LF <sub>орт</sub>            | $14,6\pm 14,3$               | $4,00\pm 6,20$ | $<0,05$ |
|                 |                        | d TP <sub>орт</sub>            | $72,1\pm 78,1$               | $18,1\pm 21,1$ | $<0,05$ |
|                 | Кросс-спектр           | d VLF <sub>орт</sub>           | $0,20\pm 0,24$               | $0,04\pm 0,06$ | $<0,05$ |
|                 |                        | d LF <sub>орт</sub>            | $0,16\pm 0,15$               | $0,03\pm 0,11$ | $<0,05$ |
|                 |                        | d TP <sub>орт</sub>            | $0,37\pm 0,31$               | $0,08\pm 0,20$ | $<0,05$ |
|                 | d АДс <sub>орт</sub>   |                                | $6,77\pm 3,25$               | $3,31\pm 4,03$ | $<0,05$ |

Обозначения: ВАД – вариабельность артериального давления, d – динамика параметра: 1 мин. – в первую минуту пробы, орт. – за весь период ортостаза, VLF – свехнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс

У добровольцев с отягощенным семейным анамнезом величина АБР оказалась меньше, тогда как LF/HF, наоборот, – выше. В ортостазе в этой группе, начиная с первой минуты, отмечалось значительное снижение сердечного выброса, которое компенсировалось выраженным приростом ОПСС. Во время холодной пробы у добровольцев с отягощенной наследственностью меньше увеличивалась ВАД и кросс-спектр, то есть симпатозависимые колебания ритма и давления прирастали меньше.

Вместе с тем, у потомков родителей больных ГБ старшей возрастной группы (старше 35 лет) по сравнению с добровольцами с неотягощенной наследственностью оказалось ниже ОСК в предплечье ( $2,98 \pm 0,56$  и  $6,40 \pm 3,2$  мл/мин. $\times 100$  см<sup>3</sup>), выраженность ХВК:  $0,27 \pm 0,12$  и  $0,50 \pm 0,14$  отн. ед.,  $p < 0,05$  и величина ВК КПБР:  $0,20 \pm 0,05$  и  $0,33 \pm 0,10$  отн. ед.;  $p < 0,05$ .

### Динамика расстройств автономной регуляции по мере прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы: континуум автономной дисфункции

После оценки параметров автономной регуляции в группах больных для определения закономерности динамики показателей автономной регуляции по мере развития сердечно-сосудистого континуума выполнялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Было установлено, что по мере развития сердечно-сосудистого континуума как в общей популяции, так и среди пациентов, нормализованных по возрасту, обнаружено снижение АБР (рис. 2). При этом близкие значения средних величин этого показателя были у больных с поражениями органов-мишеней, ИБС и ХСН, тогда как у добровольцев и больных ГБ без ПОМ средние величины оказались сопоставимы между собой.

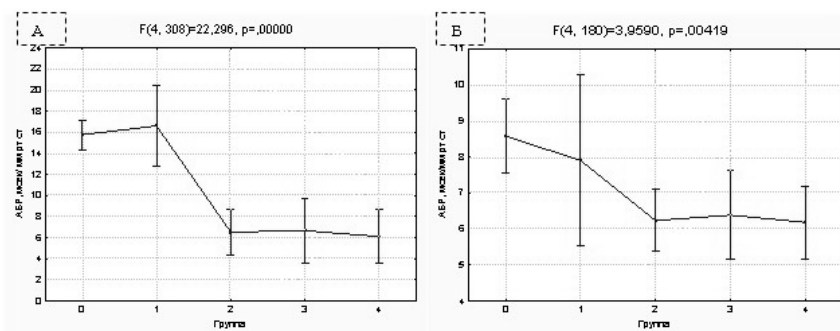


Рисунок 2 – Континуум спонтанного АБР по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту  
Группы: 0 – без заболеваний системы кровообращения, 1 – у пациентов ГБ I ст., 2 – у пациентов ГБ II ст., 3 – у пациентов ГБ III ст., 4 – у пациентов с ХСН

По мере утяжеления стадии сердечно-сосудистого континуума имелись достоверные различия и ИВ. И в общей, и в нормализованной по возрасту группе отмечалось прогрессирующее снижение этого показателя по мере развития сердечно-сосудистого континуума (рис. 3).

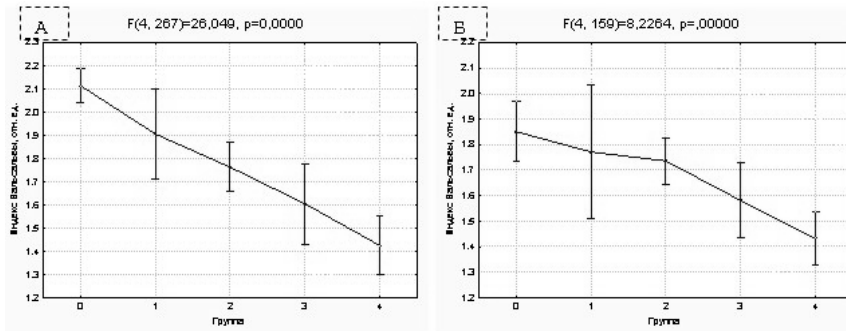


Рисунок 3 – Континуум ИВ по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту  
Группы: 0 – без заболеваний системы кровообращения, 1 – у пациентов ГБ I ст., 2 – у пациентов ГБ II ст., 3 – у пациентов ГБ III ст., 4 – у пациентов с ХСН

У больных с ГБ II ст. величина реакции АД в ответ на ДП была максимальной, а наименьшее значение наблюдалось у больных с ХСН (рис. 4). При этом характер распределения среди общей группы и у пациентов зрелого возраста был аналогичным.

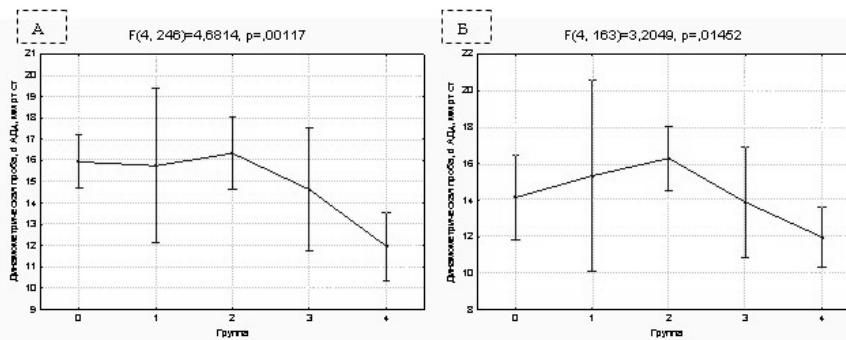


Рисунок 4 – Континуум динамометрической пробы по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту  
Группы: 0 – без заболеваний системы кровообращения, 1 – у пациентов ГБ I ст., 2 – у пациентов ГБ II ст., 3 – у пациентов ГБ III ст., 4 – у пациентов с ХСН

По мере развития сердечно-сосудистого континуума выявлена тенденция к снижению ВК КПБР, однако в общей и нормализованной по возрасту популяции минимальная величина этого показателя обнаружена в разных группах: среди больных ГБ II и ИБС. При этом у пациентов с ХСН величина ВК КПБР была несколько выше (рис. 5).

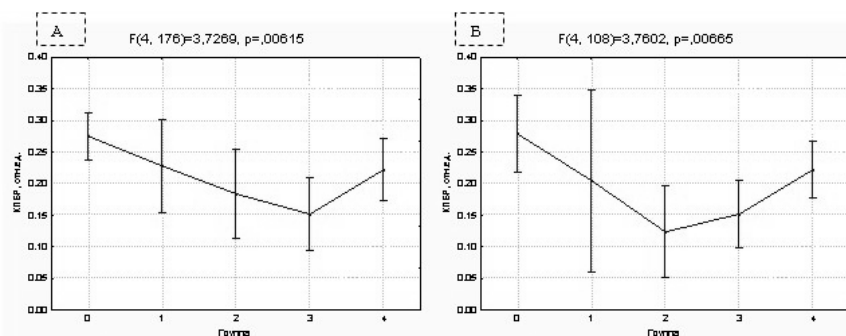


Рисунок 5 – Континуум ВК КПБР по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту  
Обозначения. КПБР – кардиопульмональный барорефлекс.



Группы: 0 – без заболеваний системы кровообращения, 1 – у пациентов ГБ I ст., 2 – у пациентов ГБ II ст., 3 – у пациентов ГБ III ст., 4 – у пациентов с ХСН

При этом в группе больных ИБС дисфункция КПБР не зависела от возраста. В целом прогрессирование расстройств ХВК наблюдалось по мере развития сердечно-сосудистого континуума (рис. 6). Однако минимальное значение этого показателя зарегистрировано у больных ГБ I ст., нормализованных по возрасту.

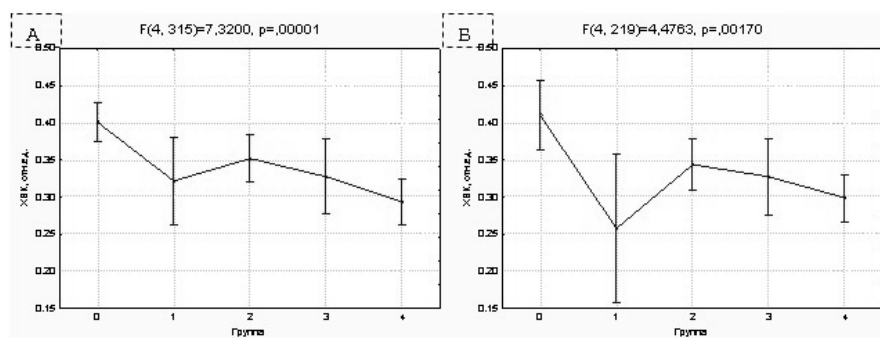
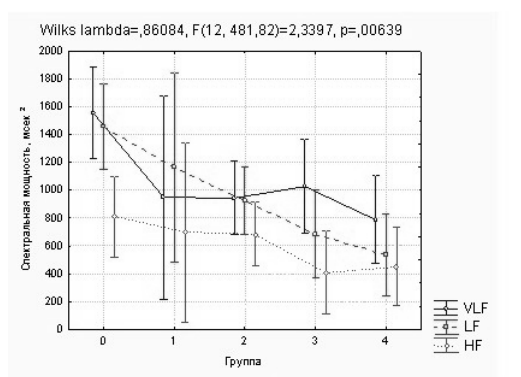


Рисунок 6 – Континуум ХВК по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту  
Обозначения ХВК – холодовая вазоконстрикция.

Группы: 0 – без заболеваний системы кровообращения, 1 – у пациентов ГБ I ст., 2 – у пациентов ГБ II ст., 3 – у пациентов ГБ III ст., 4 – у пациентов с ХСН

ВСР во всех диапазонах была максимальной у здоровых добровольцев, тогда как минимальной в VLF и LF диапазонах у больных ХСН. Изменения в LF диапазоне ВСР снижалась при переходе на каждый последующий этап континуума (рис. 7).

ВАД в HF диапазоне по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, наоборот, прирастала и была почти в 4 раза выше у больных с ХСН по сравнению с группой контроля:  $6,5 \pm 2,5$  и  $20,0 \pm 2,0$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ .



| Диапазон | F   | p     |
|----------|-----|-------|
| VLF      | 3,1 | 0,016 |
| LF       | 5,3 | 0,001 |
| HF       | 1,3 | 0,26  |

Рисунок 7 – ВСР у больных по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов, нормализованных по возрасту  
Обозначения VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент.

Группы: 0 – без заболеваний системы кровообращения, 1 – у пациентов ГБ I ст., 2 – у пациентов ГБ II ст., 3 – у пациентов ГБ III ст., 4 – у пациентов с ХСН

Таким образом, в процессе развития сердечно-сосудистого континуума эволюция ключевых показателей гемодинамики и различных параметров автономной регуляции системы кровообращения меняются не синхронно. Ряд показателей нейрогенного контроля кровообращения существенно снижаются на промежуточных этапах сердечно-сосудистого континуума, тогда как другие – прогрессивно ухудшаются по мере прогрессирования заболевания.

### Приобретенные факторы формирования автономной дисфункции на разных этапах континуума

В общей популяции пациентов наблюдалась отрицательная корреляционная связь между пульсовым артериальным давлением и комплаентностью артерий, с одной стороны, и величиной АБР, с другой:  $r = -0,21$ ;  $p < 0,001$ , и  $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ . По мере прогрессирования заболевания (присоединения поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний), достоверность связей снижалась (табл. 4): в контрольной группе наблюдалась высоко достоверная корреляция обоих показателей с АБР, тогда как у пациентов больных с ХСН – полностью исчезала.

Таблица 4 – Корреляционная связь АБР с показателями податливости сосудов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

| Показатели | Контроль |        | Контроль нормал. |       | ГБ I ст. |       | ГБ II ст. |       | ГБ III ст. |       | ХСН   |      |
|------------|----------|--------|------------------|-------|----------|-------|-----------|-------|------------|-------|-------|------|
|            | $r_s$    | p      | $r_s$            | p     | $r_s$    | p     | $r_s$     | p     | $r_s$      | p     | $r_s$ | p    |
| АДп и АБР  | -0,30    | <0,001 | -0,20            | 0,22  | -0,33    | 0,06  | -0,16     | 0,23  | 0,16       | 0,296 | 0,13  | 0,40 |
| КМА и АБР  | 0,43     | <0,001 | 0,35             | 0,026 | 0,53     | 0,001 | 0,34      | 0,009 | 0,31       | 0,041 | 0,09  | 0,55 |

Обозначения:  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена, АДп – пульсовое АД, АБР – артериальный барорефлекс, КМА – комплаентность артерий

ИВ в общей популяции, за исключением больных с ХСН, также коррелировал с обоими показателями эластичности артерий (КМА и ИВ:  $r_s = 0,27$ ;  $p < 0,001$ , АДп и ИВ:  $r_s = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, повышение жесткости сосудов является самостоятельным фактором нарушения хронотропной регуляции сердечного ритма.

Выявлена положительная корреляционная связь между величиной скорости распространения пульсовой волны и ОСК в предплечье:  $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ , а также с общей мощностью спектра ВАД:  $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ , то есть, скорость распространения пульсовой волны увеличена у больных с периферической гиперперфузией и сопровождается повышением ВАД.

Выраженность ХВК была связана с величиной давления аугментации и индекса аугментации:  $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,56$ ;  $p < 0,01$  соответственно. Это значит, что у больных, имеющих выраженную ХВК, отраженная пульсовая волна имеет бóльшую амплитуду.

### Ремоделирование сонных артерий и автономная дисфункция

Для изучения влияния атеросклероза на барорефлекторную регуляцию кровообращения изучалась взаимосвязь нарушений липидного обмена (110 пациентов) и ремоделирования

каротидных артерий по данным доплеровского исследования (89 пациентов) с состоянием автономной регуляции.

При корреляционном анализе выявлено, что АБР связан с толщиной комплекса интима/медии, как в общей группе ( $rs=0,23$ ;  $p=0,035$ ), так и в группе ГБ I ст. ( $rs=0,55$ ;  $p=0,05$ ). На последующих этапах континуума связь ослабевала: ГБ II ст. ( $rs=0,35$ ;  $p=0,09$ ), а у больных ГБ III ст. и ХСН исчезала вовсе.

Аналогичными были и взаимоотношения величины АБР с уровнем общего холестерина. У пациентов с I и II ст. ГБ наблюдалась значимая корреляционная связь, которая полностью исчезала у пациентов с более тяжелой патологией: ИБС и ХСН. Вероятно, это объясняется влиянием более тяжелых изменений сосудистой стенки, которые значительно чаще наблюдаются на более поздних этапах континуума (рис. 8 - А). Так, было выявлено, что уровень АБР снижался при прогрессировании атеросклероза (рис. 8 - Б).

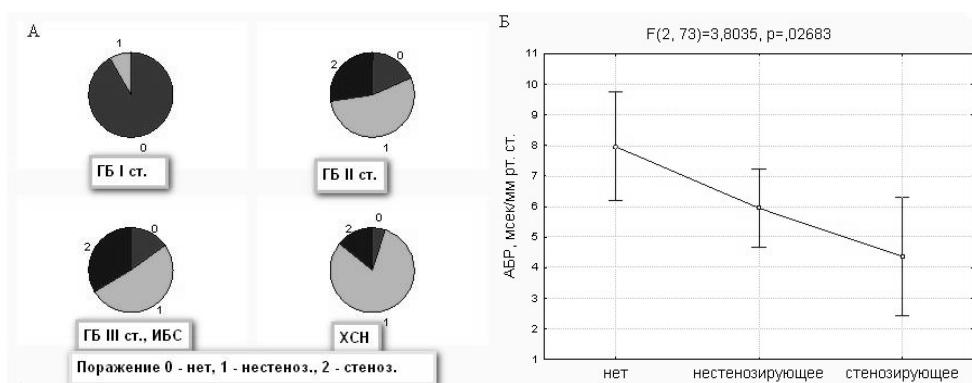


Рисунок 8 – Распределение характера поражения стенки артерии в области каротидного синуса (А) и уровень артериального барорефлекса (АБР) у пациентов с различной степенью ремоделирования каротидных сосудов (Б)  
 Обозначения групп: 0 – нет признаков атеросклероза, 1 – нестенозирующее поражение, 2 – стенозирующее поражение в области бифуркации каротидной артерии

Вместе с тем, уставлено, что уровень холестерина является ковариатой характера поражения бифуркации сонной артерии (табл. 5).

Другими словами, уровень АБР максимальный у лиц с нормальным холестерином и в отсутствии атеросклероза области каротидного синуса, тогда как минимальное значение АБР у пациентов со стенозирующим поражением бифуркации сонной артерии и максимальным значением холестерина.

Таблица 5 – Влияние основного и дополнительного факторов (характера поражения каротидного синуса и уровня холестерина) на величину АБР (по результатам ковариационного анализа)

| Источник дисперсии                                    | F    | p     |
|---|------|-------|
| Главный фактор: Характер поражения каротидного синуса | 4,47 | 0,016 |
| Ковариата: Общий холестерин плазмы крови              | 4,00 | 0,050 |

### Автономная регуляция кровообращения в зависимости от выраженности ишемии и распространенности постинфарктного кардиосклероза

В группах ГБ II и ГБ III ст. АБР не различался:  $6,5 \pm 2,9$  и  $6,2 \pm 3,3$  мс/мм рт. ст.;  $p > 0,05$ . Вместе с тем в этих группах выявлялись отличия в величине ИВ:  $1,8 \pm 0,4$  и  $1,5 \pm 0,2$  отн. ед.,  $p < 0,001$  и ВК КПБР:  $0,30 \pm 0,29$  и  $0,12 \pm 0,17$  отн. ед.;  $p < 0,05$ .

Кроме того, у пациентов с ИБС сильнее снижалось АДс в ортостазе:  $-0,5 \pm 11,5$  и  $-6,8 \pm 12,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ . В ортостазе у больных ГБ II ст. АДд повышалось ( $2,3 \pm 7,2$  мм рт. ст.), тогда как при наличии ИБС оно снижалось ( $1,6 \pm 7,7$  мм рт. ст.);  $p < 0,05$ . Также у пациентов с ИБС менее значимо нарастала ЧСС:  $6,3 \pm 4,7$  и  $3,0 \pm 5,9$ ;  $p < 0,001$ ). В этой группе была более распространена ортостатическая гипотензия:  $\chi^2 = 15,76$ ;  $p < 0,001$ .

При расчете отношения шансов было выявлено, что вероятность выраженного снижения АД в первую минуту ортостаза у больных ИБС более чем в 5 раз выше, чем у пациентов с ГБ I-II ст.: OR = 5,12; 95% CI – 2,25...11,58.

Установлено, что снижение ВК КПБР прогрессировало по мере нарастания степени ангинозного синдрома:  $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ . Пациенты с клинически значимым ангинозным синдромом (II-III ф. кл.) в среднем по группе демонстрировали парадоксальную вазодилатацию в ответ на деактивацию барорецепторов, в отличие от группы 0-I ф. кл. стенокардии (рис. 9):  $-0,27 \pm 0,18$  и  $0,22 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ , которая регистрировалась у всех больных с тяжелой стенокардией (III ф. кл.). В то же время, величина ХВК в этой группе была выше, чем у остальных.

Также ВК КПБР был обратно связан с количеством дисфункцирующих сегментов во время нагрузочной пробы:  $r = -0,78$ ;  $p < 0,001$ .

Пациенты со стенокардией 0-I ф. кл. в сравнении с больными со стенокардией напряжения III ф. кл. имели достоверно бóльшую величину кардиохронотропного компонента АБР:  $7,4 \pm 3,0$  и  $4,2 \pm 3,3$  мс/мм рт. ст.;  $p = 0,05$ .

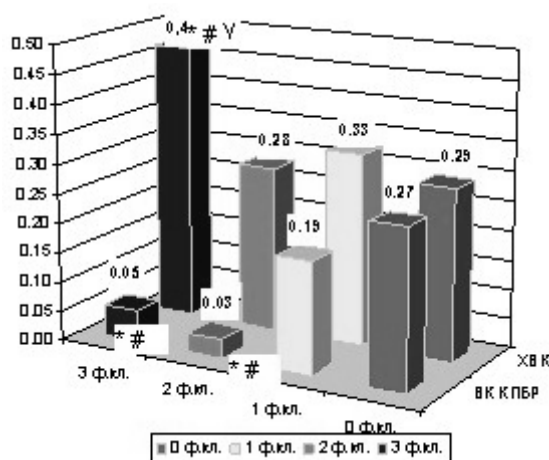


Рисунок 9 – ВК КПБР и ХВК кожно-мышечных сосудов предплечья у пациентов без постинфарктного кардиосклероза и ХСН с разной выраженностью ангинозного синдрома. Обозначения: достоверность различий по сравнению \* – с группой без стенокардии, # – с больными I ф. кл.,  $\gamma$  – с больными II ф. кл. стенокардии

Среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом чаще встречаются пациенты с ортостатической недостаточностью, причем максимальная частота ее была у больных, перенесших ИМ с зубцом Q. В этой группе ортостатическая гипотензия выявлялась более чем в половине случаев.

У больных с постинфарктным кардиосклерозом в первую минуту ортостаза наблюдалось снижение ОПСС:  $-0,06 \pm 0,25$ , тогда как у пациентов без ИМ – его закономерное повышение:  $0,17 \pm 0,29$  мм рт. ст.  $\times$  с/мл,  $p < 0,005$ .

Была выявлена отрицательная связь между степенью снижения уровня АДс и АДд в первую минуту ортостаза и количеством дисфункцирующих сегментов:  $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,48$ ;  $p < 0,001$ , а также обратная зависимость с динамикой ОПСС в первую минуту теста:  $r = -0,43$ ;  $p < 0,005$ .

При сравнительном анализе обнаружена тенденция к снижению ВК КПБР у пациентов с наличием нарушений локальной сократимости в области нижней стенки:  $0,18 \pm 0,19$  и  $0,08 \pm 0,09$  отн. ед.;  $p = 0,07$ .

### **Фибрилляция предсердий и сосудистая регуляция у больных хронической сердечной недостаточностью**

Всего было обследовано 61 пациент с ХСН II-IV ф. кл., средний возраст больных –  $56,6 \pm 8,6$  года. У 45 пациентов определялся синусовый ритм (СР), у 16 – фибрилляция предсердий (ФП). Больные с ФП по клинико-инструментальным параметрам достоверно отличались лишь величиной индекса объема левого предсердия.

Было выявлено, что у больных ХСН с ФП был больше уровень ОПСС:  $1,39 \pm 0,45$  и  $1,01 \pm 0,29$  мм рт. ст.  $\times$  с/мл;  $p < 0,001$ , тогда как ОСК предплечья, наоборот, – меньше:  $3,0 \pm 1,5$  и  $4,5 \pm 2,4$  мл/см<sup>3</sup> $\times$ мин.;  $p < 0,05$ . Оба показателя были связаны обратной корреляционной связью:  $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ .

У пациентов с ФП отмечалось снижение АДд в ортостазе:  $-2,1 \pm 5,2$  мм рт. ст., тогда как при СР – закономерный прирост:  $2,2 \pm 6,3$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ .

Прирост АДд в ответ на динамометрическую пробу у больных с ФП был больше ( $15,4 \pm 5,9$  мм рт. ст.), чем у больных с синусовым ритмом ( $10,8 \pm 5,9$  мм рт. ст.)  $p < 0,01$ , тогда как величина вазоконстрикции в ответ на холодовой стресс, – наоборот, меньше:  $0,24 \pm 0,14$  и  $0,31 \pm 0,13$  отн. ед.;  $p < 0,05$ . При этом прирост АДд у больных ХСН был связан с ОПСС:  $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ , тогда как динамика АДд в ортостазе была обратно связана с исходным ОПСС как в общей популяции больных ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ), так и при анализе в каждой из групп: у пациентов с СР:  $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ , ФП:  $r = -0,58$ ;  $p < 0,01$ .

Также динамика АДд в ортостазе была связана с ВК КПБР ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), а у пациентов с синусовым ритмом – с величиной АБР ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, ФП у больных с ХСН ассоциируется с приростом сосудистого тонуса и снижением периферического кровообращения, а также изменением реакции на симпатотонические пробы, включая ортостаз.

## Нарушения автономной регуляции кровообращения и особенности артериальной гипертензии

Суточное мониторирование АД выполнялось 106 пациентам, средний возраст которых составил  $54,8 \pm 16,1$  года. Было установлено, что у 92 (87%) из 106 пациентов имелись различные отклонения профиля АД (табл. 6).

Таблица 6 – Изменения суточного профиля АД по результатам 3-суточного мониторирования

| Показатель                           | Число пациентов | Встречаемость, % |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|
| Повышение АДс днем                   | 12              | 26               |
| Повышение АДд днем                   | 11              | 24               |
| Повышение АДс ночью                  | 22              | 48               |
| Повышение АДд ночью                  | 18              | 39               |
| Повышение вариабельности АД          | 26              | 57               |
| Неадекватное снижение АД ночью       | 24              | 52               |
| Суточные колебания АД >10 мм рт. ст. | 14              | 30               |

Величина АБР коррелировала со средним значением АДс и индексом нагрузки АДс днем:  $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,25$ ,  $p = 0,05$ . Величина ВК КПБР была обратно связана со средним значением АДс днем:  $r = -0,47$ ;  $p < 0,01$  и ночью  $r = -0,63$ ;  $p < 0,001$ , а также с индексом нагрузки АДс ночью:  $r = -0,55$ ,  $p < 0,005$ . С уровнем АДд днем была связана ВСП в LF диапазоне:  $r = 0,38$ ;  $p < 0,01$ , а также величина симпатовагального соотношения (LF/HF):  $r = 0,36$ ;  $p < 0,01$ . С мощностью ВАД в LF диапазоне была связаны как среднее значение АДд днем, так и индекс нагрузки АДд днем и ночью:  $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,29$ ;  $p < 0,01$ .

Выявлена прямая корреляционная зависимость величины среднего АДд днем от мощности кросс-спектра в LF диапазоне:  $r = 0,40$ ;  $p < 0,005$ .

Таким образом, уровень АД напрямую коррелировал с низкочастотной составляющей спектра ВСП и ВАД, то есть величинами, отражающими эфферентные механизмы нейрогенного симпатического контроля сердечного ритма и тонуса сосудов, но был обратно связан с механизмами обратной связи.

Несмотря на ранее назначенную антигипертензивную терапию, у 51 (55%) пациентов контроль АД к моменту повторного визита оставался неудовлетворительным. В связи с этим выполнялось 3-суточное мониторирование АД с расчетом суточного профиля, на основе анализа которого 46 пациентам корректировалась антигипертензивная терапия.

У пациентов с измененными и неизменными показателями суточного профиля АД на фоне ранее назначенной комбинированной терапии было выявлено ряд особенностей автономного контроля. Так, обнаружено, что у больных с неадекватным контролем АДс днем

был ниже ВК КПБР:  $-0,11 \pm 0,10$  и  $0,30 \pm 0,20$  отн. ед.;  $p < 0,05$  и ХВК:  $0,21 \pm 0,11$  и  $0,36 \pm 0,10$ ;  $p < 0,05$ .

У больных с высоким АДс ночью также была выявлена значимая дисфункция ВК КПБР:  $-0,06 \pm 0,15$  и  $0,33 \pm 0,24$ ;  $p < 0,01$ , снижение ВСР в LF диапазоне:  $536 \pm 428$  и  $1124 \pm 1030$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,01$  и тенденция к снижению общей мощности спектра ВСР:  $1636 \pm 1391$  и  $3940 \pm 4447$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,065$ .

В группе пациентов с сохраняющимся повышенным значением уровня АДд днем сильнее повышалось АДд в ответ на динамометрическую пробу:  $18,1 \pm 7,5$  и  $11,9 \pm 5,6$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ , выше мощность ВАД и кросс-спектра в LF диапазоне:  $47,5 \pm 32,7$  и  $23,2 \pm 16,2$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ;  $0,36 \pm 0,30$  и  $0,16 \pm 0,14$  мс $\times$ мм рт. ст.;  $p < 0,01$  соответственно, а также величина симпатовагального индекса:  $2,8 \pm 1,5$  и  $1,2 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ . У больных с высоким АДд ночью симпатовагальный индекс:  $2,0 \pm 1,5$  и  $1,1 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$  был также выше.

У пациентов с высокой вариабельностью АДд днем наблюдалось снижение ИВ:  $1,49 \pm 0,21$  и  $1,73 \pm 0,24$ ;  $p < 0,01$ , и выявлялась тенденция к снижению ВК КПБР:  $0,08 \pm 0,24$  и  $0,39 \pm 0,31$ ;  $p = 0,06$ .

Неадекватное снижение АДс ночью ассоциировалось с меньшим значением АБР:  $6,1 \pm 3,0$  и  $9,5 \pm 5,3$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,05$ . Также наблюдалось снижение ВК КПБР:  $0,01 \pm 0,18$  и  $0,36 \pm 0,25$  отн. ед.;  $p < 0,05$  и ХВК:  $0,30 \pm 0,11$  и  $0,40 \pm 0,11$ ;  $p < 0,05$ . Кроме того, в этой группе была ниже ВСР во всех диапазонах, VLF:  $642 \pm 852$  и  $2253 \pm 2032$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,005$ , LF:  $480 \pm 391$  и  $1720 \pm 1009$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ , HF:  $476 \pm 385$  и  $1846 \pm 2878$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ , а также величина кросс-спектра в LF диапазоне:  $0,14 \pm 0,13$  и  $0,38 \pm 0,27$  мс $\times$ мм рт. ст.;  $p < 0,005$ .

### **Ортостатическая толерантность и автономная дисфункция на разных этапах сердечно-сосудистого континуума**

Распространенность ортостатической недостаточности была выше у пациентов с ИБС и ХСН, достигая максимальной распространенности у больных ХСН с ФП (табл. 7).

Таблица 7 – Распространенность ортостатической недостаточности на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

| Группа           |       | Норма     | ОН       | $\chi^2$ | p      |
|------------------|-------|-----------|----------|----------|--------|
| Контроль         | Всего | 141 (92%) | 12 (8%)  | 0        | –      |
|                  | ОтН–  | 45 (90%)  | 5 (10%)  | 0,2      | >0,05  |
|                  | ОтН+  | 47 (94%)  | 3 (6%)   | 0,2      | >0,05  |
| ГБ I ст.         |       | 49 (88%)  | 7 (12%)  | 0,3      | >0,05  |
| ГБ II ст.        |       | 113 (94%) | 7 (6%)   | 0,4      | >0,05  |
| ГБ III ст., ИБС* |       | 64 (73%)  | 24 (27%) | 16,6     | <0,001 |
| ХСН              | Всего | 55 (73%)  | 21 (27%) | 16,2     | <0,001 |
|                  | СР    | 39 (80%)  | 10 (20%) | 6,0      | <0,05  |
|                  | ФП    | 15 (56%)  | 12 (44%) | 26,6     | <0,001 |

Обозначения: ОН – ортостатическая недостаточность, ОтН–, ОтН+ – неотягощенная и отягощенная наследственность, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, \* – достоверность различий в сравнении с группой контроля

У больных ИБС по сравнению с группой контроля больше снижалось как АДс:  $-1,1 \pm 8,7$  и  $-5,8 \pm 8,0$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ , так и АДд:  $2,0 \pm 8,0$  и  $-1,1 \pm 10,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$  в первую минуту ортостаза (рис. 10).

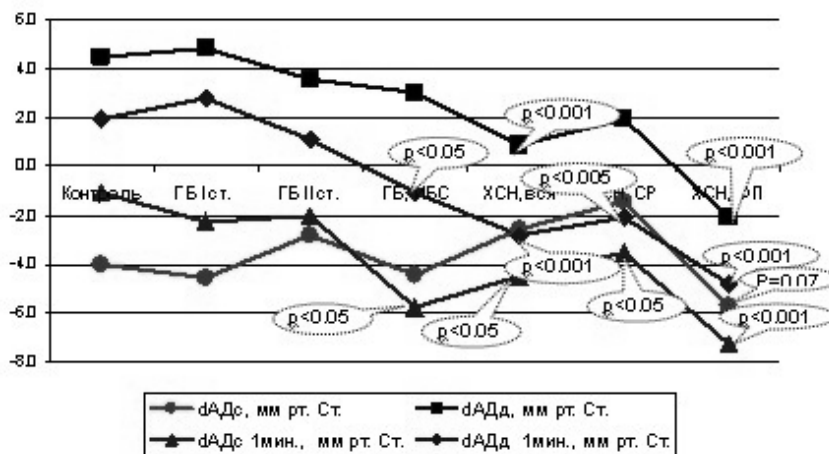


Рисунок 10 – Динамика систолического и диастолического АД в первую минуту и ортостаза и в течение всего ортостатического периода

Обозначения: СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, dADс и dADд – динамика систолического и диастолического АД в ортостазе, dADс<sub>1 мин.</sub> и dADд<sub>1 мин.</sub> – динамика систолического и диастолического АД в 1-ую минуту ортостаза

### Факторы ортостатической недостаточности на разных этапах континуума

К важному фактору ортостатической недостаточности в общей группе относится возраст, с которым коррелировали снижение как АДс, так и АДд ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = -0,20$ ;  $p < 0,001$  соответственно); средний возраст пациентов с ортостатической недостаточностью был больше:  $57,0 \pm 16,6$  и  $42,8 \pm 17,4$  года;  $p < 0,001$ , тогда как с повышением массы тела степень снижения АДс в ортостазе, наоборот, уменьшалась ( $r = 0,15$ ;  $p < 0,005$ ).

У пациентов с ортостатической гипотензией чаще выявлялся ИМ:  $\chi^2 = 12,7$ ;  $p < 0,001$  и высокий функциональный класс стенокардии  $\chi^2 = 13,1$ ;  $p < 0,01$ , нарушения локальной сократимости передней стенки:  $\chi^2 = 13,6$ ;  $p < 0,001$  и межжелудочковой перегородки:  $\chi^2 = 7,6$ ;  $p < 0,05$ . Также у них была выше степень стенозирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии по данным коронарографии:  $80 \pm 28\%$  и  $53,2 \pm 30,8\%$ ;  $p < 0,05$ .

Вместе с тем в покое у пациентов этой группы был выше уровень АДс:  $142 \pm 15$  и  $122 \pm 16$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ , индекс нагрузки АДс ночью:  $75 \pm 47$  и  $32 \pm 31\%$ ;  $p < 0,05$  и ОПСС:  $1 \pm 0,3$  и  $0,98 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$ , ниже кожно-мышечный кровоток:  $4,0 \pm 1,9$  и  $5,6 \pm 3,2$  мл/100 см<sup>3</sup>×мин.;  $p < 0,05$  и ВК КПБР:  $0 \pm 0,23$  и  $0,22 \pm 0,2$  отн. ед.;  $p < 0,05$ . Кроме того была выше ВАД в НФ диапазоне:  $14,5 \pm 11,7$  и  $8,5 \pm 19,5$ ;  $p < 0,005$ .

Диастолическая ортостатическая гипотензия была связана с рядом показателей внутрисердечной гемодинамики, представленных в таблице 8.



Таблица 8 – Связь динамики АД в ортостазе с показателями внутрисердечной гемодинамики у больных ХСН (n=60)

| Показатель                              | dАДд  |       | dАДд 1 мин. |       |
|---|-------|-------|-------------|-------|
|   | r     | p     | r           | p     |
| Фракция выброса                         | 0,27  | 0,001 | 0,31        | 0,001 |
| Левое предсердие                        | -0,25 | 0,003 | -0,19       | 0,027 |
| Диастолический размер левого желудочка  | -0,29 | 0,001 | -0,22       | 0,010 |
| Систолический размер левого желудочка   | -0,32 | 0,000 | -0,23       | 0,010 |
| Индекс объема правого предсердия        | -0,41 | 0,026 | -0,49       | 0,008 |
| Диастолический размер правого желудочка | -0,22 | 0,013 | -0,25       | 0,004 |
| Степень митральной регургитации         | -0,20 | 0,023 | -0,18       | 0,041 |
| ИНЛС передней стенки                    | -0,21 | 0,012 | -0,19       | 0,025 |
| ИНЛС задней стенки                      | -0,23 | 0,005 | -0,23       | 0,006 |
| ИНЛС межжелудочковой перегородки        | -0,23 | 0,005 | -0,21       | 0,014 |
| ИНЛС верхушки                           | -0,21 | 0,013 | -0,19       | 0,021 |

Обозначения: dАДд – динамика диастолического АД в ортостазе, dАДд 1 мин. – динамика диастолического АД в первую минуту ортостаза, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

Кроме того, у пациентов со структурными изменениями сердца (ГБ II-III ст. и ХСН) динамика АДд в ортостазе напрямую коррелировала с величиной АБР:  $r=0,19$ ;  $p<0,001$ , а динамика АД в первую минуту теста – с рядом других показателей автономной регуляции кровообращения и периферической гемодинамики, представленным в таблице 9.

Таблица 9 – Корреляция инициальной ортостатической гипотензии с показателями автономной регуляции и периферической гемодинамики у пациентов со структурными изменениями сердца (ГБ II-III ст. и ХСН)

| Показатель | d АДд 1 мин. |       | d АДс 1 мин. |       |
|------------|--------------|-------|--------------|-------|
|            | r            | p     | r            | p     |
| ИБ         | 0,16         | 0,006 | 0,07         | 0,216 |
| ДП         | 0,17         | 0,007 | 0,19         | 0,002 |
| ОСК        | 0,22         | 0,004 | 0,18         | 0,018 |
| ОПСС       | -0,26        | 0,000 | -0,15        | 0,005 |

Обозначения: dАДс 1 мин., dАДд 1 мин. – динамика систолического и диастолического АД в первую минуту ортостаза, ОСК – объемная скорость кровотока, ОПСС – общее периферическое сопротивление

Низкочастотные компоненты спектра variability ритма, АД и кросс-спектра были прямо связаны с инициальной гипотензией (табл. 10), тогда как ВАД в HF диапазоне, наоборот, отрицательно коррелировала с динамикой АД.

Таблица 10 – Взаимосвязь ортостатической устойчивости со спектральными показателями ВСР, ВАД и их совместной изменчивости в общей группе пациентов (ГБ I-III ст. и ХСН)

| Параметр    | Связанные параметры | r    | p     |
|-------------|---------------------|------|-------|
| ВСР, $mc^2$ | LF и d АДс 1 мин.   | 0,09 | 0,098 |

|                                |                              |       |        |
|--------------------------------|------------------------------|-------|--------|
|                                | LF и d АДд <sub>1 мин.</sub> | 0,15  | 0,006  |
| ВАД, мм рт. ст. <sup>2</sup>   | HF и d АДс                   | -0,15 | 0,005  |
|                                | HF и d АДд                   | -0,15 | 0,007  |
|                                | HF и d АДс <sub>1 мин.</sub> | -0,16 | 0,004  |
|                                | HF и d АДд <sub>1 мин.</sub> | -0,09 | 0,099  |
|                                | LF и d АДс <sub>1 мин.</sub> | 0,12  | 0,022  |
|                                | LF и d АДд <sub>1 мин.</sub> | 0,17  | 0,002  |
| Кросс-спектр,<br>мс×мм рт. ст. | LF и d АДс <sub>1 мин.</sub> | 0,13  | 0,020  |
|                                | LF и d АДд <sub>1 мин.</sub> | 0,21  | <0,001 |

Обозначения: dАДс<sub>1 мин.</sub>, dАДд<sub>1 мин.</sub> – динамика систолического и диастолического АД в первую минуту ортостаза, LF – низкочастотный диапазон, HF – высокочастотный диапазон

Таким образом, ортостатическая гипотензия ассоциируется как со структурно-функциональными и гемодинамическими параметрами, так и со показателями автономной регуляции.

### **Влияние автономного контроля на толерантность к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью**

Для оценки влияния состояния автономного контроля на толерантность к физической нагрузке больным с тяжелой ХСН выполнялись шестиминутный тест с ходьбой и кардиореспираторный тест.

В результате корреляционного анализа выявлена прямая зависимость между результатами шестиминутного теста и величиной ИВ:  $r=0,45$ ;  $p<0,01$  и мощностью спектра ВАД и кросс-спектром в VLF и LF диапазонах. Это свидетельствует о связи переносимости физической нагрузки с состоянием эфферентных механизмов нейрогенной регуляции ритма сердца и сосудов.

Кроме того, выявлено, что результаты шестиминутного теста были связаны положительной корреляционной связью с величиной ОПСС ( $r=0,21$ ;  $p<0,05$ ) и обратной – с величиной кожно-мышечного кровотока ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ). Это свидетельствовало о том, что тонус сосудов, обусловленный симпатической активностью эфферентных нервных волокон, у пациентов с относительно хорошей переносимостью нагрузки был выше.

В ходе кардио-респираторного теста установлено, что пиковое потребление кислорода было связано с величиной АДс и АДд в покое:  $r=0,54$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,62$ ;  $p<0,01$  соответственно. Величина же пикового дыхательно-газообменного соотношения была обратно связана с величиной ВАД в дыхательном диапазоне:  $r=-0,56$ ;  $p<0,01$ . Это косвенно указывает на то, что у пациентов с высокой мощностью спектра в дыхательном диапазоне вовлечение анаэробного метаболизма в процесс энергообеспечения мышц во время физической нагрузки происходит с меньшей выраженностью, что отражает более глубокие расстройства обмена веществ у этих больных.

**Желудочковые нарушения ритма у пациентов гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состояния автономной регуляции**

Взаимосвязь показателей автономного контроля с желудочковыми нарушениями ритма сердца изучалась у 47 пациентов группы ГБ, ИБС и у 55 группы ХСН, которым выполнялось суточное мониторирование ЭКГ. Было выявлено, что хронотропная реактивность (ИВ) связана с количеством как одиночных и парных экстрасистол, так и пароксизмов желудочковой тахикардии (табл. 11).

Таблица 11 – Корреляционная зависимость количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и индекса Вальсальвы (ИВ) у пациентов с ГБ, ИБС (n=67) и ХСН (n=57)

| Желудочковая экстрасистолия | Все пациенты |       | ГБ, ИБС |       | ХСН   |       |
|-----------------------------|--------------|-------|---------|-------|-------|-------|
|                             | г            | р     | г       | р     | г     | р     |
| Одиночная                   | -0,38        | 0,001 | -0,27   | 0,014 | -0,16 | 0,155 |
| Парная                      | -0,37        | 0,001 | -0,21   | 0,128 | -0,22 | 0,082 |
| Групповая                   | -0,41        | 0,000 | -0,60   | 0,001 | -0,27 | 0,057 |

Установлено, что количество желудочковых экстрасистол связано со спектральными характеристиками ВСР и кросс-спектра (табл. 12): тяжелые аритмии ассоциируется со снижением мощности спектра ВСР и кросс-спектра в LF (Мейеровском) диапазоне.

Таблица 12 – Корреляционная зависимость количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и спектральных показателей ВСР и кросс-спектра у пациентов с ГБ, ИБС и ХСН

| Показатель      | Одиночная желудочковая экстрасистолия |       | Групповая желудочковая экстрасистолия |       |
|-----------------|---------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|
|                 | г                                     | р     | г                                     | р     |
| ВСР, VLF        | -0,10                                 | 0,171 | -0,28                                 | 0,009 |
| ВСР, LF         | -0,16                                 | 0,033 | -0,33                                 | 0,002 |
| ВСР, HF         | -0,06                                 | 0,398 | -0,23                                 | 0,033 |
| ВСР, TP         | -0,12                                 | 0,100 | -0,33                                 | 0,002 |
| ВСР, LF+HF      | -0,12                                 | 0,099 | -0,29                                 | 0,007 |
| Кросс-спектр LF | -0,19                                 | 0,012 | -0,31                                 | 0,004 |

Тяжесть (градация аритмии по Ryan, 1975) обратно коррелировала с ИВ в общей группе:  $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$  и среди больных ГБ, ИБС:  $r = -0,42$ ;  $p < 0,005$ , а у больных с тяжелой ХСН – с величиной АБР:  $r = -0,36$ ;  $p < 0,01$ .

С другой стороны, у больных общей группы и у больных ГБ, ИБС в зависимости от градации желудочковой аритмии различался ИВ  $F = 3,4$ ;  $p < 0,05$ , тогда как у больных ХСН с возрастанием тяжести аритмии наблюдалось снижение АБР:  $F = 3,0$ ;  $p < 0,05$ .

**Сердечно-сосудистые осложнения и выживаемость больных гипертонической болезнью II – III ст. и хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состояния параметров автономного контроля (данные оценки проспективного наблюдения)**

### Проспективное наблюдение за пациентами гипертонической болезнью II – III ст.

В группу наблюдения попало 28 пациентов с ГБ II и 28 – III ст. Длительность наблюдения составило  $7,1 \pm 2,2$  года (от 5,5 до 7,9 лет).

Результаты наблюдения представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Исходы наблюдения за пациентами ГБ II и III ст. в ходе проспективного наблюдения.

| Конечная точка                          | ГБ II ст. (n=28) | ГБ III ст. (n=28) |
|---|------------------|-------------------|
| Смерть                                  | 0                | 5                 |
| Инфаркт                                 | 1                | 2                 |
| ОНМК                                    | 2                | 3                 |
| Реваскуляризация                        | 1                | 6                 |
| Переход на следующую стадию заболевания | 4                | -                 |
| Новые случаи сахарного диабета          | 1                | 3                 |

Установлено, что пациенты, которые умерли к моменту повторного обследования на момент включения в исследование не имели признаков клинически значимой сердечной недостаточности. Вместе с тем, среди пациентов этой группы исходно наблюдалось достоверное повышение ОПСС:  $1,36 \pm 0,19$  и  $0,86 \pm 0,25$  отн. ед,  $p < 0,001$ . Также было выявлено, что пациенты из группы умерших демонстрировали значимое снижение АДд ортостазе:  $7,8 \pm 8,0$  и  $1,5 \pm 6,6$  мм рт.ст.  $p = 0,011$ , причем наиболее отчетливым снижением было в инициальный период (в первую минуту) ортостаза:  $-13,0 \pm 2,5$  и  $-2,2 \pm 8,6$  мм рт.ст.,  $p = 0,011$ . Кроме того, установлено, что в этой группе была значительно повышена вариабельность АД в низкочастотном (дыхательном) диапазоне:  $18,2 \pm 14,2$  и  $6,2 \pm 4,2$  мм рт.ст.<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ . Индекс Вальсальвы в этой группе был достоверно меньше:  $1,4 \pm 0,16$  и  $1,6 \pm 0,35$  отн. ед.,  $p < 0,05$ , как и величина холодовой вазоконстрикции сосудов предплечья:  $0,20 \pm 0,02$  и  $0,39 \pm 0,16$  отн. ед.,  $p < 0,05$ .

Пациенты, перенесшие инсульт, были ожидаемо старше:  $70,6 \pm 8,2$  и  $54,4 \pm 12,9$  года;  $p < 0,01$ . Было установлено, что за время наблюдения повторные ОНМК достоверно чаще встречались среди пациентов с кирзовым течением ГБ: 100% и 40,5%;  $\chi^2 = 6,24$ ;  $p = 0,013$ . Во время исходного обследования уровень АДс в этой группе был выше, чем в группе сравнения:  $162 \pm 18$  и  $133 \pm 13$  мм рт.ст.  $p < 0,001$ . Во время повторного обследования цифры АД, были также значительно выше: АДс  $168 \pm 25$  и  $126 \pm 13$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ , а АДд –  $90 \pm 9$  и  $78 \pm 10$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ .

При этом в ходе повторного обследования оно осталось без изменения ( $168 \pm 25$ ,  $p > 0,05$ ), тогда как у остальных пациентов с исходной гипертензией, оно достоверно снизилось до  $127 \pm 12$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ . Пациенты, перенесшие ОНМК, имели тенденцию к приросту АДс в ортостазе, тогда как у остальных пациентов этот показатель закономерно снижался:  $4 \pm 15$  и  $-8 \pm 13$  мм рт.ст.;  $p = 0,06$  и более высокий уровень общей вариабельности АДс:  $113,8 \pm 48,7$  и  $65,7 \pm 40,1$  мм рт.ст.<sup>2</sup>,  $p < 0,05$

Пациенты, подвергшиеся реваскуляризации, исходно имели тенденцию к снижению индекса Вальсальвы:  $1,46 \pm 0,13$  и  $1,81 \pm 0,49$ ;  $p=0,07$  и более значимое снижение ударного объема в первую минуту ортостаза:  $-22,4 \pm 13,3$  и  $-9,3 \pm 14,8$  мл;  $p<0,05$ , что может быть объяснено нарушением нейрогенного обеспечения венозного возврата. Вероятно, этим может быть также объяснен факт более выраженного снижения АДс в ортостазе в этой группе:  $-15,8 \pm 8,8$  и  $-3,6 \pm 12,9$  мм рт.ст.;  $p<0,05$ .

Как видно из табл. 12 на следующую стадию заболевания перешли 4 человека. В сравнении с пациентами ГБ II ст., у которых прогрессирования не наблюдалось, перешедшие на другую стадию были старше:  $63,8 \pm 6,9$  и  $51,9 \pm 9,2$  года;  $p<0,05$ . В этой группе был выше уровень общего холестерина:  $6,6 \pm 1,7$  и  $5,3 \pm 0,9$  моль/л;  $p<0,05$ . Все 100% пациентов имели кирзовое течение заболевания, тогда как в группе сравнения только 44% ( $\chi^2=4,09$ ;  $p<0,05$ ). Несмотря на сопоставимые величины исходного уровня АД ( $148,3 \pm 10,6$  и  $137,0 \pm 14,7$ ;  $p>0,05$ ) у пациентов с прогрессированием заболевания отмечался выраженный прирост АД и ОПСС в ортостазе (табл. 14).

Табл. 14 – Динамика артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) в ортостазе у пациентов с прогрессированием (ПГБ+) и без прогрессирования (ПГБ-) гипертонической болезни.

|                              | ПГБ +           | ПГБ-            | P      |
|------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Систолическое АД, мм рт.ст.  | $14,6 \pm 6,4$  | $-9,8 \pm 13,0$ | 0,0016 |
| Диастолическое АД, мм рт.ст. | $13,3 \pm 5,6$  | $2,7 \pm 7,7$   | 0,017  |
| ОПСС, усл. ед.               | $0,74 \pm 0,69$ | $0,23 \pm 0,27$ | 0,018  |

Кроме того, в группе, где отмечалось прогрессирование ГБ, был ниже индекс Вальсальвы:  $1,41 \pm 0,08$  и  $1,99 \pm 0,55$ ;  $p<0,05$ .

В настоящем исследовании изучались конечные точки у пациентов с тяжелой ХСН ( $n=50$ ). Длительность наблюдения составила от 60 до 1031 ( $604 \pm 221$ ) дня. Всего за время наблюдения умерло 6 (12%) человек.

Выявлено, что у умерших пациентов с ХСН ОСК была выше:  $7,3 \pm 4,3$  и  $3,8 \pm 1,8$  мл/мин $\times 100$  см<sup>3</sup>;  $p<0,05$ . У пациентов этой группы выявлена тенденция к увеличению времени изгнания из левого желудочка:  $0,32 \pm 0,03$  и  $0,28 \pm 0,03$  с;  $p=0,055$ , реакции АДд в ответ на динамометрическую пробу:  $6,7 \pm 7,1$  и  $12,1 \pm 6,3$  мм рт. ст.;  $p=0,09$  а также величины АБР:  $3,5 \pm 3,1$  и  $6,1 \pm 3,2$  мс/мм рт. ст.;  $p=0,09$ .

При анализе выживаемости методом Кокса (F-тест Фишера) в зависимости от кровотока предплечья выявлены достоверные различия выживаемости пациентов с кровотоком больше или меньше  $5,6$  мл/мин $\times 100$  см<sup>3</sup>. Пациенты с высоким кровотоком умирали достоверно чаще, чем с более низким его значением:  $F=9,0$ ;  $p=0,016$  (рис. 11, А).

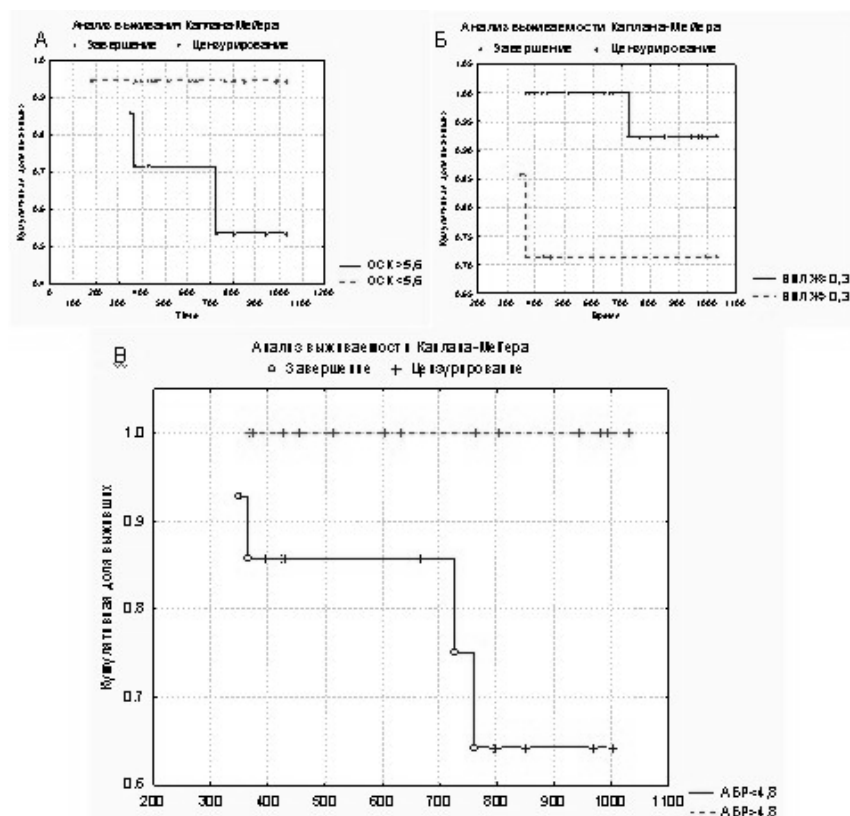


Рисунок 11 – Выживаемость пациентов с ХСН в зависимости А – от объемной скорости кровотока (ОСК), Б – времени изгнания из левого желудочка (ВИЛЖ) и В – артериального барорефлекса (АБР)

Также умирали чаще пациенты со временем изгнания из левого желудочка больше 0,3 с;  $p=0,014$  (рис. 11, Б).

Кроме того, выявлена тенденция к снижению выживаемости у пациентов с артериальным барорефлексом меньше 4,8 мс/мм рт. ст.,  $p=0,058$  (рис. 11, В).

### Влияние антигипертензивной терапии на автономную регуляцию

Целью настоящего исследования было оценить влияние адекватной коррекции профиля АД на параметры автономной регуляции кровообращения. Обследование было выполнено 46 пациентам, средний возраст пациентов составил  $57,2 \pm 17,4$  лет. Проводился парный анализ параметров автономной регуляции исходно и через 6 месяцев после коррекции терапии на основании инструментальных данных. Терапия подбиралась на основе профиля АД после математической обработки трехсуточного монитора по оригинальной методике, предложенной Г.С. Катинасом, принципы работы которой описаны ранее (Катинас Г.С. и др., 1997, Катинас Г.С., 2008, Katinas G.S. et al., 2011). Пример реконструированного суточного профиля АД представлен на рисунке 12.

Удаление случайной дисперсии выявляет повторяющиеся колебания АД у конкретного пациента и позволяет предугадать поведение гемодинамических параметров в будущем и определить время оптимального назначения препарата. Это достигается вычислением первой и второй производных процесса. Фармакологические воздействия синхронизировались с

этими точками: максимум действия с ростом первой производной, а начало действия препарата со второй.



Рисунок 12 – Характеристики профиля АДс по результатам обработки 3-суточного мониторинга

Через 6 мес. от начала исследования уровень АДд снизился и днем и в ночное время (на  $-2,3 \pm 4,3$  и  $-3,1 \pm 4,4$  мм рт. ст. соответственно), тогда как систолического – только ночью ( $-5,0 \pm 8,0$  мм рт. ст.). Наблюдалось снижение и индекса нагрузки АДс днем и ночью ( $-11,5 \pm 20,5$  и  $-15,2 \pm 23,1$  мм рт. ст. соответственно), тогда как АДд только в ночные часы ( $-18,8 \pm 26,0$  мм рт. ст.). В дневные часы значительно снизилась вариабельность АДс и АДд ( $2,2 \pm 4,7$  и  $2,2 \pm 3,7$  мм рт. ст.<sup>2</sup>). При этом уменьшилось и количество пациентов с различными нарушениями профиля АД (табл. 15).

Таблица 15 – Динамика различных нарушений профиля АД после модификации терапии по профилю АД

| Параметр                        | Число пациентов (частота до коррекции терапии) | Число пациентов (частота после коррекции терапии) | P     |
|---------------------------------|--|---|-------|
| Повышение АД днем               | 17 (37%)                                       | 5 (11%)   | 0,043 |
| Повышение АД ночью              | 31 (67%)                                       | 15 (33%)  | 0,028 |
| Повышение ВАД                   | 31 (67%)                                       | 12 (26%)  | 0,038 |
| Недостаточное снижение АД ночью | 27 (59%)                                       | 12 (26%)  | 0,028 |
| Пики/спады                      | 31 (67%)                                       | 15 (33%)  | 0,038 |

Через 6 месяцев после коррекции АД установлено, что АБР увеличился на  $2,0 \pm 2,3$  (на 47%) мс/мм рт. ст.;  $p < 0,01$ . Также достоверно приросла и ВСР в LF диапазоне:  $473 \pm 596$  мс;  $p < 0,01$ , что составило 118% от исходного значения. При этом общая мощность кросс-спектра увеличилась на  $0,12 \pm 0,15$  мс $\times$ мм рт. ст. (на 44%);  $p < 0,05$ . Также наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества пациентов с повышением АД в ортостазе (ортостатической гипертензией):  $\chi^2 = 3,43$ ;  $p = 0,06$ .

Динамика АБР была связана с изменением ряда показателей профиля АД: с динамикой АДс как днем:  $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ , так и в ночные часы:  $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ , а также с увеличением степени ночного снижения АДс:  $r = 0,38$ ;  $p < 0,01$ .

Таким образом, адекватный контроль АД с учетом индивидуального профиля вне зависимости от группы используемых антигипертензивных препаратов приводит к улучшению показателей автономной регуляции кровообращения.

### **Контроль липидного обмена и автономная регуляция кровообращения**

Для оценки влияния холестеринснижающей терапии на состояние АБР всем пациентам с уровнем общего холестерина и ЛПНП, превышающим целевые значения, в соответствии рекомендациями ВНОК (Кухарчук В.В., 2007) назначалась или усиливалась терапия холестеринснижающими препаратами из группы статинов. Препараты назначались в постоянной дозе, которая корректировалась через месяц в зависимости от уровня холестерина. Повторная оценка АБР выполнялась через 5–7,5 месяцев (в среднем  $194 \pm 25$  дней) вместе с оценкой липидного профиля. Всего было обследовано 64 пациента с ГБ II-III ст., средний возраст составил  $60,6 \pm 11,1$  года.

Согласно уровня липидов крови пациенты были разделены на 2 группы: с достигнутым (28 пациентов) и недостигнутым (36 пациентов) целевым значением липидов, за которую принималось снижение холестерина ЛПНП менее  $2,0$  ммоль/л (Национальные рекомендации, 2009). У пациентов, достигших целевого значения, средний уровень ЛПНП составил  $1,8 \pm 0,2$  ммоль/л, тогда как в группе сравнения его величина была  $2,7 \pm 0,4$  ммоль/л.

Группу контроля составили 15 пациентов с уровнем ЛПНП менее  $2,0$  ммоль/л в начальной стадии исследования, сопоставимых по возрасту.

Было выявлено, что у пациентов с нарушением липидного профиля величина АБР оказалась ниже, чем в группе с нормальным уровнем холестерина:  $5,7 \pm 2,8$  и  $8,4 \pm 2,9$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,005$ .

При повторном исследовании установлено, что в группе с адекватным и неадекватным контролем холестерина АБР не различался:  $6,1 \pm 3,3$  и  $5,7 \pm 2,9$  мс/мм рт. ст.,  $p > 0,05$ . Вместе с тем, оценка динамики АБР среди пациентов, достигших целевых значений холестерина ЛПНП, в общей группе показала тенденцию к изменению барорефлекса ( $\delta$ АБР):  $0,8 \pm 1,8$  мс/мм рт. ст.;  $p = 0,078$ , а в группе ГБ II ст. достоверное увеличение этого показателя:  $\delta$ АБР =  $0,9 \pm 1,9$ ;  $p < 0,05$ , тогда как у пациентов без адекватного контроля холестерина динамики рефлекса выявлено не было:  $\delta$  АБР =  $-0,03 \pm 1,9$  мс/мм рт. ст.,  $p > 0,05$ . Степень прироста уровня АБР коррелировала с динамикой ЛПНП ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,045$ ).

Таким образом, при эффективной коррекции липидного спектра у больных ГБ, ИБС может наблюдаться прирост АБР, нормализация которого связана с выраженностью снижения холестерина ЛПНП.



## **Хирургические методы лечения и автономная регуляция кровообращения**

Мы сравнили влияние различных методов хирургического лечения ИБС на состояние автономного контроля кровообращения. С этой целью автономная регуляция кровообращения оценивалась исходно и через 6 месяцев у 31 пациента после реваскуляризации.

### **Баллонная чрескожная реваскуляризация**

Автономная регуляция оценивалась 17 пациентам с синусовым ритмом до и после баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий. Средний возраст пациентов  $57,4 \pm 10,3$  года.

Обнаружено, что через 6 месяцев после стентирования АБР увеличился с  $5,8 \pm 2,4$  до  $7,8 \pm 4,3$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,005$ , а ВК КПБР с  $0,08 \pm 0,11$  до  $0,22 \pm 0,19$  отн. ед.;  $p < 0,05$ . Увеличивается мощность спектра ВСР в HF (дыхательном) диапазоне: с  $350 \pm 330$  до  $730 \pm 711$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ . Также имелась отчетливая тенденция к приросту метабоорефлекса:  $13,5 \pm 5,5$  и  $16,2 \pm 6,6$  мм рт. ст.;  $p = 0,07$ .

Вместе с тем после стентирования чаще развивается ортостатическая гипотензия, проявляющаяся снижением как АДс, так и АДд: с  $-2,3 \pm 12,4$  до  $-14,1 \pm 15,5$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ , и с  $4,2 \pm 9,7$  до  $-3,0 \pm 7,1$ ;  $p < 0,001$  соответственно. При этом, число пациентов с ортостатической гипотензией увеличилось на 41%,  $\chi^2 = 4,9$ ;  $p < 0,05$ .

### **Аортокоронарное шунтирование**

Возраст 14 пациентов этой группы был  $60,1 \pm 10,1$  года.

В ходе повторной оценки автономной регуляции было выявлено, что после операции АКШ у пациентов, также как и после чрескожной реваскуляризации, отмечается восстановление функции КПБР:  $0,05 \pm 0,14$  и  $0,21 \pm 0,17$ ;  $p < 0,005$ , тогда как величина АБР имела тенденцию к снижению:  $6,1 \pm 2,6$  и  $4,8 \pm 2,3$ ;  $p = 0,07$ . После АКШ наблюдалась тенденция к приросту реакции АД на динамометрическую пробу:  $12,9 \pm 6,1$  и  $15,4 \pm 2,9$  мм рт. ст.;  $p = 0,06$ , но в отличие от пациентов после стентирования, после АКШ отмечалась тенденция к снижению ВСР общей мощности:  $2093 \pm 2034$  и  $1408 \pm 492$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,09$ , а также мощности LF диапазона спектра:  $657 \pm 650$  и  $420 \pm 202$ ;  $p = 0,08$ .

Выявлено изменение ранней реакции на ортостаз. У больных после АКШ в первую минуту АД снижалось более значительно, чем до операции. Частота инициальной ортостатической гипотензии увеличилась на 43%,  $\chi^2 = 5,3$ ;  $p < 0,05$ .

Таким образом, после реваскуляризации на открытом сердце отмечаются несколько иные, чем после чрескожной ангиопластики, изменения автономной регуляции системы кровообращения, заключающиеся в ухудшении хронотропного контроля. В обеих группах наблюдается прирост ортостатической гипотензии, причины которой остаются невыясненными.

### Автономная регуляция после трансплантации сердца

Как известно, после трансплантации сердца неизбежно нарушение хронотропной регуляции сердца в связи с его денервацией, однако влияние трансплантации сердца на регуляцию тонуса сосудов изучено недостаточно.

Всего было обследовано 10 пациентов с ХСН 3 ст. IV ф. кл. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование был  $47,2 \pm 13,3$  года. Группу контроля составили 12 сопоставимых по возрасту добровольцев без заболеваний системы кровообращения:  $49,3 \pm 7,4$  года.

Обследование автономной регуляции выполнялось до и через 1 месяц после трансплантации. Шестеро пациентов были обследованы дополнительно через 6 месяцев после операции.

До операции у больных ХСН в сравнении с группой контроля величина АБР ( $5,1 \pm 2,9$  и  $8,9 \pm 3,5$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ) и ИВ: ( $1,43 \pm 0,26$  и  $1,85 \pm 3,8$  отн. ед.;  $p < 0,001$ ), также как и ВСР были меньше. Кроме того, у пациентов с ХСН был меньше метабоорефлекс:  $10,3 \pm 3,5$  и  $13 \pm 3,0$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$  и реакция ОСК в ответ на холодовую пробу:  $0,27 \pm 0,08$  и  $0,42 \pm 0,17$ ;  $p < 0,05$ . Также в этой группе была снижена ВАД в LF диапазоне:  $6,7 \pm 4,3$  и  $24,9 \pm 13,8$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ .

При повторных исследованиях отмечалось ожидаемое снижение всех показателей хронотропной регуляции, что проявлялось отсутствием значимого хронотропного ответа на пробы, ВСР и хронотропного компонента АБР.

Вместе с тем, регуляция сосудистого тонуса поэтапно улучшалась. Через месяц после операции прирастала реакция АД в ответ на динамометрическую пробу: с  $10,3 \pm 3,4$  до  $16,8 \pm 4,3$ ;  $p < 0,005$ .

Через 6 месяцев отмечался прирост ВАД в LF диапазоне: с  $6,5 \pm 3,7$  до  $16,3 \pm 9,1$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,005$ , увеличилась реакция кожно-мышечных сосудов в ответ на аппликацию холода:  $0,27 \pm 0,08$  и  $0,41 \pm 0,07$  отн. ед.;  $p < 0,05$ . Также отмечалась тенденция к увеличению вазомоторного компонента КПБР с  $0,19 \pm 0,18$  до  $0,35 \pm 0,11$  отн. ед.;  $p < 0,05$ , который через месяц после операции значительно снижался.

Таким образом, у больных ХСН после трансплантации сердца отмечается восстановление как неспецифической нейрогенной вазомоторной реактивности, так и механизмов отрицательной обратной связи, однако сроки восстановления вазомоторных функций различны, что, вероятно, отчасти связано с операционной травмой.

## ВЫВОДЫ

1. С возрастным наблюдается неспецифическое снижение симпато-вагальной реактивности сердечного ритма, тогда как нейрогенная сосудистая регуляция меняется незначительно. Уменьшение чувствительности артериального барорефлекса у пожилых пациентов связано со снижением комплаентности артерий.

2. У здоровых добровольцев с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистой патологии на фоне исходного повышения симпатического тонуса и умеренного снижения артериального барорефлекса отмечается ослабление холодовой вазоконстрикции.

3. Артериальная гипертензия в отсутствии поражения органов-мишеней ассоциируется с легким снижением эфферентной нейрогенной реактивности, как ритма сердца, так и тонуса сосудов на фоне прироста сердечного выброса.

4. Ремоделирование сердца и сосудов, наблюдаемое у больных гипертонической болезнью II стадии, сопровождается значительным снижением артериального барорефлекса и неспецифической эфферентной регуляции сердечного ритма.

5. Основными факторами наличия автономной дисфункции у больных гипертонической болезнью являются дислипидемия, ремоделирование сосудов в области каротидного синуса и неконтролируемая артериальная гипертензия.

6. У пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдается выраженное снижение функции рефлекса с зон низкого давления, эфферентной регуляции сердца и появление ранней ортостатической недостаточности, выраженность которых связана с ишемией миокарда и постинфарктным кардиосклерозом.

7. У больных с хронической сердечной недостаточностью автономная дисфункция проявляется максимальным снижением эфферентной нейрогенной реактивности сердца и сосудов, кросс-спектра во всех диапазонах, периферического кровотока и ортостатической толерантности, выраженность которой максимальна при наличии фибрилляции предсердий.

8. Клиническими проявлениями заболевания, ассоциируемыми с тяжестью автономной дисфункции, являются снижение толерантности к ортостазу и физической нагрузке, прогрессирование желудочковой аритмии, а также нарушение суточного профиля артериального давления, что обуславливает трудности в подборе антигипертензивной терапии.

9. Предикторами повышенного риска смертности у пациентов с гипертонической болезнью III стадии являются: снижение индекса Вальсальвы и холодовой вазоконстрикции на фоне повышение сосудистого сопротивления в покое и ортостатической гипотензии, а у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью – снижение артериального барорефлекса, парадоксальное повышение кожно-мышечного кровотока и времени изгнания из левого желудочка. Риск прогрессирования гипертонической болезни возрастает у пациентов с неадекватным контролем артериального давления, снижением индекса Вальсальвы, ортостатической гипертензией и повышенной вариабельностью артериального давления.

10. Адекватная коррекция профиля артериального давления у больных с выраженной автономной дисфункцией способствует уменьшению ее выраженности за счет восстановления барорефлекторной регуляции, увеличения вариабельности сердечного ритма и кросс-спектра. Метод подбора антигипертензивной терапии с учетом особенностей профиля артериального давления является эффективным инструментом улучшения контроля артериального давления.

11. Нормализация уровня холестерина у больных гипертонической болезнью ассоциируется с приростом чувствительности артериального барорефлекса у пациентов на ранних стадиях гипертонической болезни.

12. Хирургическая реваскуляризации миокарда и трансплантация сердца способствуют восстановлению вазомоторной регуляции кровообращения, тогда как восстановления хронотропной регуляции после инвазивных операций не наблюдается. После хирургической реваскуляризации сердца часто наблюдается инициальная ортостатическая гипотензия.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Исследование параметров автономной регуляции у больных гипертонической болезнью должно носить комплексный характер, предусматривающий изучение как неспецифической реактивности ритма сердца и сосудов, так и изучение сердечно-сосудистых рефлексов.

2. Оценка параметров автономного контроля должна проводиться с учетом возраста. У молодых людей (моложе 35 лет) и в зрелом возрасте (старше 35 лет) нормальные значения показателей хронотропной регуляции существенно различаются. Рекомендуемые нормальные значения для лиц моложе и старше 35 лет следующие: артериальный барорефлекс  $18,6 \pm 11,6$  и  $8,9 \pm 4,8$  мс/мм рт. ст., индекс Вальсальвы  $2,2 \pm 0,5$  и  $1,9 \pm 0,4$  отн. ед., метаборефлекс  $16,7 \pm 6,0$  и  $14,2 \pm 4,6$  мм рт. ст.

3. У здоровых лиц, с сочетанием следующих признаков: умеренного снижения функции артериального барорефлекса, кожно-мышечного кровотока и холодовой вазоконстрикции, значимого снижения сердечного выброса в ответ на ортостаз и высокое значение симпатовагального индекса вариабельности сердечного ритма, имеется повышенный риск развития гипертонической болезни в будущем.

4. Каждый из этапов сердечно-сосудистого континуума характеризуется особенностями изменения автономного контроля, обнаружение которых нужно учитывать при оценке профиля автономной регуляции: гипертоническая болезнь I стадии характеризуется легким снижением индекса Вальсальвы и холодовой вазоконстрикции, у больных гипертонической болезнью II стадии дополнительно наблюдается снижение артериального барорефлекса и вариабельности сердечного ритма во всех диапазонах, гипертоническая болезнь III стадии, ишемическая болезнь сердца характеризуются добавочным снижением кардиопульмонального барорефлекса, а также часто определяется инициальная ортостатическая гипотензия. У больных хронической сердечной недостаточностью формируется эфферентная дисфункция, проявляющаяся выраженным снижением индекса

Вальсальвы, метаборефлекса, повышением периферического сосудистого сопротивления и формированием вторичной ортостатической гипотензии.

5. Снижение функции артериального барорефлекса связано с дислипидемией, ремоделированием сосудов шеи и неудовлетворительным контролем артериальной гипертензии. В связи с этим выявление значимого снижения чувствительности артериального барорефлекса требует уточнения липидного профиля и анатомии брахиальных сосудов, и может служить признаком неадекватного лечения.

6. Адекватный контроль липидного профиля и уровня артериального давления является важным способом первичной и вторичной профилактики нарушений автономной регуляции.

7. Нарушение автономной регуляции у больных гипертонической болезнью ассоциируется с извращением суточного профиля и трудностями контроля артериального давления с помощью эмпирической антигипертензивной терапии, что требует использования индивидуальных схем лечения.

8. Определение профиля артериального давления и хронобиологический метод подбора антигипертензивной терапии являются эффективными инструментами улучшения контроля артериального давления у пациентов с автономной дисфункцией и могут широко использоваться при резистентной и псевдорезистентной артериальной гипертензии.

9. У пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью может формироваться вторичная ортостатическая недостаточность, что требует оценки ортостатической толерантности в случае возникновения синкопальных состояний или жалоб, подозрительных на предобмороки.

10. Выраженное снижение индекса Вальсальвы, вариабельности сердечного ритма и артериального барорефлекса ассоциируется с тяжелыми нарушениями ритма у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, что должно учитываться в оценке прогноза и выборе тактики ведения пациентов.

11. Маркерами неблагоприятного прогноза у больных гипертонической болезнью являются снижение индекса Вальсальвы менее 1,4 отн. ед., холодовой вазоконстрикции менее 0,2 отн. ед., снижение диастолического артериального давления в первую минуту ортостаза более чем на 13 мм рт. ст. и повышение вариабельности артериального давления в дыхательном диапазоне более 18 мм рт. ст., а у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью – снижение артериального барорефлекса ниже 4,8 мс/мм рт. ст., увеличение времени изгнания из левого желудочка более 0,3 с и парадоксальное увеличение кожно-мышечного кровотока более 5,6 мл/100 см<sup>3</sup>×с.

12. Для предотвращения прогрессирования гипертонической болезни и развития острого нарушения мозгового кровообращения, которые наиболее вероятны у пациентов с ортостатической гипертензией и высокой вариабельностью артериального давления, необходимо добиваться нормализации уровня артериального давления и назначать для постоянного приема холестеринснижающие препараты.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Mamontov O.V. The autonomic regulation of circulation and adverse events in hypertensive patients during follow-up study / Mamontov O.V., Kozlenok A.V., Kamshilin A.A., Shlyakhto E.V. // *Cardiology Research and Practice*. 2019. Article ID 8391924:6. doi: 10.1155/2019/8391924
2. Pyko, N.S., Quantification of the feedback regulation by digital signal analysis methods: application to blood pressure control efficacy / Pyko N.S., Pyko S.A., Markelov O.A., Mamontov O.V., Bogachev M.I. // *Appl. Sci*. 2020, 10. 209; doi:10.3390/app10010209
3. Зайцев, В.В. Оценка кожного кровотока нижних конечностей методом двумерной фотоплетизмографии / Зайцев В.В., Мамонтов О.В., Камшилин А.А. // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2019. Т. 19. № 6. С. 994–1003. doi: 10.17586/2226-1494-2019-19-6-994-1003
4. Belaventseva, A.V. Study of thermal relaxation processes in life tissues by blood pulsation imaging technique / Belaventseva A.V., Romashko R.V., Kulchin Y.N., Lyakhova L.P., Kamshilin A.A., Mamontov O.V. // *Proceedings of SPIE - 2019*, Vol. 11024, pp. 110240F.
5. Kamshilin, A.A. Intraoperative monitoring of cerebral hemodynamics by camera-based photoplethysmography / Kamshilin A.A., Mamontov O.V., Shcherbinin A. // *Imaging and Applied Optics 2019 (OSA Technical Digest) - 2019*, pp. ITh3B.3.
6. Volynsky, M.A. Contactless monitoring of microcirculation reaction on local temperature changes / Volynsky M.A., Margaryants N.B., Mamontov O.V., Kamshilin A.A. // *Applied Sciences - 2019*, Vol. 9, No. 22, pp. 4947.
7. Lubashina, O.A. Contactless Assessment of Cerebral Autoregulation by Photoplethysmographic Imaging at Green Illumination / Lubashina O.A., Mamontov O., Volynsky M., Zaytsev V.V., Kamshilin A. // *Frontiers in Neuroscience - 2019*, pp. 01235
8. Margaryants, N.B. Visualization of skin capillaries with moving red blood cells in arbitrary area of the body / Margaryants N.B., Sidorov I.S., Volkov M.V., Gurov I.P., Mamontov O., Kamshilin A. // *Biomedical Optics Express - 2019*, Vol. 10, No. 9, pp. 4896-4906.
9. Kamshilin, A.A. Assessment of Pain-Induced Changes in Cerebral Microcirculation by Imaging Photoplethysmography / Kamshilin A.A., Lyubashina O.A., Volynsky M.A., Zaytsev V.V., Mamontov O.V. // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics) - 2019*, Vol. 11466, pp. 479-489.
10. Zaytsev, V.V. Contactless monitoring of the blood-flow changes in upper limbs / Zaytsev V.V., Miridonov S.V., Mamontov O.V., Kamshilin A.A. // *Biomedical Optics Express - 2018*, Vol. 9, No. 11, pp. 5387-5399.
11. Kamshilin, A.A. Alterations of blood pulsations parameters in carotid basin due to body position change / Kamshilin A.A., Krasnikova T.V., Volynsky M.A., Miridonov S.V., Mamontov O.V. // *Scientific Reports - 2018*, Vol. 8, pp. 13663.
12. Kamshilin, A.A. Novel contactless approach for assessment of venous occlusion plethysmography by video recordings at the green illumination / Kamshilin A.A., Zaytsev V.V., Mamontov O.V. // *Scientific Reports*. 2017. Т. 7. № 1. С. 464.
13. Babayan, L. Arterial hypertension in migraine: role of familial history and cardiovascular phenotype / Babayan L., Mamontov O.V., Amelin A.V., Kamshilin A.A., Bogachev M. // *Autonomic Neuroscience*. 2017. Т. 203. С. 103-107.
14. Mamontov, O.V. Features of the autonomic circulatory control in patients with arterial hypertension depending on concomitant migraine / Mamontov O.V., Babayan L., Amelin A.V., Bogachev M., Kamshilin A.A. // *Clin Auton Res*. 2016 26:315–376. DOI 10.1007/s10286-016-0379-1
15. Mamontov, O.V. MPS 06-05 Family history of cardiovascular disease and autonomic regulation of circulation in migraineurs with and without concomitant hypertension / Mamontov O.V., Babayan L., Amelin A.V., Kamshilin A.A., Shlyakhto E. // *Journal of Hypertension*. 2016. 34. p. e94–e95 doi: 10.1097/01.hjh.0000500099.95279.47

16. Mamontov, O.V. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine / Mamontov O.V., Babayan L, Amelin AV, Giniatullin R, Kamshilin AA. // *J Headache Pain*. 2016;17:52. doi: 10.1186/s10194-016-0645-6.
17. Zaytsev, V.V. Contactless monitoring of the blood-flow changes in upper limbs / V.V. Zaytsev, S.V. Miridonov, O.V. Mamontov, A.A. Kamshilin. // *Biomedical Optics Express*. October 2018. 9(11):5387-5399. DOI: 10.1364/BOE.9.005387.
18. Маркелов, О.А. Система оценки и коррекции профиля артериального давления у человека по данным длительного мониторинга. / Маркелов О.А., Пыко С.А., Ульяницкий Ю.Д., Мамонтов О.В., Катинас Г.С. // В сборнике: Наука и образование: технология успеха Сборник докладов международной научной конференции. Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина). 2016. С. 173-178.
19. Шапкова, Е.А. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа с артериальной гипертензией и нормальным уровнем артериального давления. / Шапкова Е.А., Каронова Т.Л., Мамонтов О.В., Быстрова А.А., Андреева А.Т., Красильникова Е.И. // В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015. С. 153.
20. Алексеева, Д.Ю. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией / Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н., Мамонтов О.В., Трешкур Т.В. // *Трансляционная медицина*. 2016. Т. 3. № 2. С. 6-16.
21. Пыко, Н.С. Два метода оценивания стабильности взаимной динамики физиологических процессов / Пыко Н.С., Пыко С.А., Маркелов О.А., Мамонтов О.В., Ульяницкий Ю.Д., Богачев М.И. // *Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям*. 2016. Т. 1. № - Секции 1-3. С. 46-49.
22. Мамонтов, О.В. Исследования для оценки состояния нейрогенной регуляции сердечно-сосудистой системы / Акчурин Р.С., Алексеева Ю.А., Алемян Б.Г., Андрианов А.В., Андрияшкин В.В., Андрющенко А.В., Анисимов С.В., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Атьков О.Ю., Бабенко А.Ю., Балахонова Т.В., Баранова Е.И., Баранцевич Е.Р., Беленков Ю.Н., Березина А.В., Большакова О.О., Бубнова М.Г., Васичкина Е.С., Васюк Ю.А. и др. // В сборнике: Кардиология. Национальное руководство. Москва, 2015. С. 165-166.
23. Шапкова, Е.А. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1-го типа с артериальной гипертензией и нормальным уровнем артериального давления / Шапкова Е.А., Мамонтов О.В., Быстрова А.А., Каронова Т.Л. // *Артериальная гипертензия*. 2015. Т. 21. № 4. С. 394-402.
24. Мамонтов, О.В. Эффективность диагностики и коррекции изменения артериального давления у больных с тяжелым осложненным течением гипертонической болезни на основании учета его профиля по данным амбулаторного трехсуточного мониторинга / Мамонтов О.В., Катинас Г.С., Конради А.О., Шляхто Е.В., Емельянов И.В., Богачев М.И., Маркелов О.А. // *Клиническая медицина*. 2014. № 9. С. 33-38.
25. Posokhov, I.N. The "Pulse Time Index of Norm" highly correlates with the left ventricular mass index in patients with arterial hypertension / Posokhov I.N., Nesterov G.D., Baulmann J., Rogoza A.N., Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Konradi A.O., Shlyakhto E.V., Mamontov O.V., Korneva V.A., Kuznetsova T.Y., Kulikova N.N., Starchenkova I.V., Orlov A.V., Grigoricheva E.A., Evdokimov V.V., Bryantseva E.N., Barkan V.S., Gorbunov V.V., Alekseev S.A.; BPLab-Vasotens Registry Collaborators. // *Vasc. Health Risk Manag.* 2014. Vol. 10. P 139-144.
26. Емельянов, И.В. Состояние спонтанного артериального барорефлекса как предиктор эффективности терапии при резистентной артериальной гипертензии / Емельянов И.В.,

- Авдони́на Н.Г., Мамо́нтов О.В., Звартау Н.Э., Ко́нради А.О. // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20. № 2. С. 86-91.
27. Mamontov, O.V. Factors of orthostatic insufficiency in patients with chronic heart failure / Mamontov O.V.; Kozlenok A.V.; Shlyakhto E.V. // Eur. J Heart Fail. 2014. Vol. 16 Suppl. 2 P. 333-333.
28. Posokhov, I.N. Day-to-day repeatability of the Pulse Time Index of Norm / Posokhov I.N., Konradi A.O., Shlyakhto E.V., Mamontov O.V., Orlov A.V., Rogoza A.N. // Med Devices (Auckl). 2014. Vol. 7. P. 29-33.
29. Shlyakhto, E.V. Autonomic dysfunction and arrhythmic disorders in patients with coronary artery disease / Shlyakhto E.V., Mamontov O.V., Bergardt E.R., Mikhailov E.N.; Lebedev D.S., Konradi A.O. // J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 62. Issue 18. Suppl. 2. P C143-C144.
30. Мамо́нтов, О.В. Профиль автономной регуляции кровообращения у больных с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка / Мамо́нтов О.В., Любимцева, Т.А., Моисеева О.М., Иртюга О.Б., Шляхто Е.В. // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 1. С. 49-54.
31. Chibisov, S. Chronobiological analysis of blood pressure in a patient with atrial fibrillation at the development of heart failure and its therapeutic and surgical treatment / Chibisov S., Bhavdip B., Katinas G., Brodskaya I., Ertman A., Gromyko G., Merkurieva A., Polunicheva E., Soboleva A., Yashin S., Konradi A., Mamontov O., Shlyakhto E. // Cardiology Research and Practice. 2013. Т. 1. № 1. С. 490705.
32. Mamontov, O. Recovery of neurogenic vascular regulation in patients with CHF after heart transplantation / Mamontov, O. V.; Fedotov, P. F.; Conradi, A. O.; et al. // Eur. heart j. Vol. 34. Suppl. 1. P. 393-393.
33. Mamontov, O.V. Mechanisms of orthostatic insufficiency in patients with severe heart failure / Mamontov, O. V.; Kozlenok, A. V.; Conradi, A. O.; et al. // Eur J Heart Fail. Vol. 12 Suppl. 1 P. S58-S58
34. Мамо́нтов, О.В. Особенности автономной регуляции кровообращения у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне / Мамо́нтов О.В., Свиряев Ю.В., Киталаева К.Т., Звартау Н.Э., Ротарь О.П., Ко́нради А.О., Калинин А.Л., Шляхто Е.В. // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. № 6. С. 560-568.
35. Мамо́нтов, О.В. Особенности нейрогенного контроля сердца у больных тяжелой сердечной недостаточностью: взаимосвязь потенциала эфферентной реактивности и барорефлекторной регуляции ритма сердца / Мамо́нтов О.В., Козленок А.В., Козлова С.Н., Шляхто Е.В. // Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 4. С. 213-221.
36. Мамо́нтов, О.В. Оптимизация антигипертензивной терапии с учетом индивидуального профиля артериального давления / Мамо́нтов О.В., Катинас Г.С., Ко́нради А.О., Шляхто Е.В. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012. № S7. С. 149-150.
37. Mamontov, O.V. Clinical implication dysfunction of cardiopulmonary baroreflex in patients with coronary artery disease / O.V. Mamontov, E.V. Shlyakhto, A.O. Konradi // Autonomic Neuroscience. 2011; Vol. 163. P.45.
38. Красильникова, Е.И. Диабетическая автономная нейропатия. Патогенез. Диагностика. Лечение. / Красильникова Е.И., Каронова Т.Л., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Бреговский В.Б., Мамо́нтов О.В., Хмельницкий О.В., Волкова А.Р., Остроухова Е.Н., Шляхто Е.В. // Учебное пособие. Изд. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 2010 Санкт-Петербург. С. 44
39. Bogachev, M.I. Analysis of blood pressure-heart rate feedback regulation under non-stationary conditions: beyond baroreflex sensitivity / Bogachev M.I., Uljanitski Y.D., Mamontov O.V., Konradi A.O., Schlyakhto E.V., Kantelhardt J.W. // Physiological Measurement. 2009. Т. 30. № 7. С. 631-645.



40. Мамонтов, О.В. Автономная регуляция кровообращения у больных с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка в зависимости от уровня артериального давления / Мамонтов О.В., Любимцева Т.А., Иртюга О.Б., Шляхто Е.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6S1. С. 225.
41. Bogomolova, O. Autonomic profile in athletes with high normal and stage 1 hypertension / Bogomolova, O.; Mamontov, O.; Merkulova, J. *Hypertens. Vol.*: 27. P. S198-S198
42. Богомолова, О.В. Особенности вегетативной регуляции кровообращения у спортсменов с повышенным артериальным давлением / Богомолова О.В., Мамонтов О.В., Конради А.О., Меркулова Н.К. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6S1. С. 48-49.
43. Гугова, Ф.К. Неинвазивная оценка чувствительности барорефлекса при беременности / Гугова Ф.К., Мамонтов О.В., Богомолова О.А., Петренко Е.Ю., Конради А.О. // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 1. С. 49-52.
44. Zelenina, T. Cardiac autonomic dysfunction and chronic peripheral neuropathy in postmenopausal diabetic women / Zelenina T.A., Vorokhobina N.V., Malygina, O.F., Mamontov O.V. // *Diabetes. Vol. 57 Suppl. 1. P. A635-A636.*
45. Красильникова, Е.И. Возможности использования препарата альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении больных сахарный диабетом тип 1 / Красильникова Е.И., Хмельницкий О.К., Шапкова Е.А., Мамонтов О.В., Каронова Т.Л. // Балтийский журнал современной эндокринологии. 2008. № S1. С. 45-46.
46. Mamontov, O.V. Cardiopulmonary Reflex Influence on the System Hemodynamic Rapid Regulation Mechanisms / Mamontov, O. V.; Kalinichenko, A. N.; Conrady, A. O.; et al. // *Computers in cardiology 2008, Vols. 1 and 2. P. 801-804.*
47. Kalinichenko, A. N. Signal Stationarity Assessment for the Heart Rate Variability Spectral Analysis / Kalinichenko, A. N.; Nilicheva, M. I.; Khasheva, S. V.; et al. // *Computers in cardiology 2008, Vols. 1 and 2. P. 965-968.*
48. Kitlaeva, K. The influence of bisoprolol treatment on arterial baroreflex sensitivity in hypertension patients with obstructive sleep apnea / Kitlaeva, K.; Sviryaev, Y.; Mamontov, O.; et al. // *J. Hypertens. 2008. Vol. 26. Suppl. 1. P. S458-S458.*
49. Богачев, М.И. Оценка спонтанного артериального барорефлекса методом совместного анализа показателей кратковременной изменчивости артериального давления и сердечного ритма / Богачев М.И., Мамонтов О.В., Конради А.О., Ульяницкий Ю.Д. // Артериальная гипертензия. 2007. Т. 13. № 1. С. 69-75.
50. Mamontov, O. Cardiopulmonary baroreflex as most sensitive marker of autonomic neuropathy in patients with I type of diabetes mellitus / Mamontov, O.; Shlyakhto, E.; Krasilnikova, E.; et al. // *Eur Heart J. 2006. Vol. 27. Suppl. 1. P. 683-683.*
51. Mamontov, O. Cardiopulmonary baroreflex in patients with I type of diabetes mellitus and autonomic neuropathy before and after treatment by alfa-lipoic acid / Mamontov, O.; Shlyakhto, E.; Krasilnikova, E.; et al. // *Eur Heart J. 2006. Vol. 27. Suppl. 1. P. 686-686.*
52. Konradi, A. O. The influence of long-term ACE-inhibitor therapy on pulse wave velocity in patients with essential hypertension / Konradi, A. O.; Mamontov, O. V.; Emelyanov, I. V.; et al. // *J. Hypertens. Vol. 24. Suppl. 4 P. S197-S197.*
53. Mamontov, O. Cardiopulmonary baroreflex before and after surgical revascularization viable dysfunctional myocardium / O. Mamontov, I. Brodskaya, D. Ryzhkova, E. Shlyakhto // *Eur J Heart Fail. 2005. Vol. 4 Suppl. S1.P. 119.*
54. Mamontov, O. Cardiopulmonary baroreflex and sympathoinhibition in hypertension: Rilmenidine vs atenolol / Mamontov, O; Shavarov, A; Conrady, A; et al. // *J. Hypertens. Vol: 23 Suppl. 2 P. S385-S385*
55. Мамонтов, О.В. Сравнение влияния терапии рилменидином и атенололом на состояние барорефлекторной регуляции кровообращения у больных гипертонической болезнью: связь с суточным профилем артериального давления и выраженностью антигипертензивного эффекта

- / Мамонтов О.В., Кашерининов Ю.Р., Шаваров А.А., Конради А.О. // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 10. № 2. С. 126-130.
56. Конради, А.О. Центральная, периферическая и почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью на фоне длительной монотерапии эналаприлом и комбинации с гидрохлортиазидом (по данным исследования ru-003) / Конради А.О., Афаунов Р.Х., Мамонтов О.В., Пушкарев А.А., Крутиков А.Н., Ефремова И.Ю., Шляхто Е.В. // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 10. № 1. С. 19-22.
57. Шляхто, Е. Восстановление кардиопульмонального барорефлекса у больных ибс с жизнеспособным дисфункцирующим миокардом после операции аортокоронарного шунтирования / Шляхто Е., Бродская И., Гордеев М., Мамонтов О., Нифонтов Е., Рыжкова Д. // Врач, 2004.-N 10.-С.34-38
58. Яковлева, О.И. Влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных гипертонической болезнью / Яковлева О.И., Мамонтов О.В., Яковлев А.Н., Вахрамеева Н.В., Конради А.О. // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9. № 1. С. 21-25.
59. Konrady, A. Cardiopulmonary baroreflex sensitivity and heart rate variability in hypertensive patients during acute pharmacological tests: Rilmenidine vs atenolol / Konrady, A; Mamontov, O; Shavarov, A; et al. // J. hypertens. 2008. Vol.: 21. Suppl. 4. P. S199-S200
60. Zvartau, N. Cardiac sympathetic nervous system activity in hypertensive left ventricular hypertrophy / Zvartau, N; Katcev, V; Mamontov, O; et al. // J. hypertens. Vol. 21. Suppl. 4. P. S137-S137. Яковлева О.И. Влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных гипертонической болезнью / Яковлева О.И., Мамонтов О.В., Яковлев А.Н. // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9. № 1. С.21-26 С.
61. Яковлева О.И. Влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных гипертонической болезнью / Яковлева О.И., Мамонтов О.В., Яковлев А.Н. // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9. № 1. С.21-26 С.
62. Бродская, И.С. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных ИБС после прямой реваскуляризации миокарда / Бродская И.С., Пизин В.М., Мамонтов О.В., Максимова Т.С. // Кардиология. 2002. № 5. С. 48-51.
63. Шаваров, А.А. Динамика чувствительности кардиопульмонального барорефлекса и вариабельность сердечного ритма у лиц с гипертонической болезнью в ходе острых лекарственных тестов: сравнение рилменидина и атенолола / Шаваров А.А., Кашерининов Ю.Р., Мамонтов О.В., Конради А.О., Крутиков А.Н., Шляхто Е.В. // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 8. № 4. С. 136.
64. Мамонтов, О.В. Влияние длительной терапии лозартаном на состояние барорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы / Мамонтов О.В., Яковлев А.Н., Гордеева М.В. // Клиническая медицина. 2002. № 3. С. 67-70.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АБР – артериальный барорефлекс  
АД – артериальное давление  
АДд – диастолическое артериальное давление  
АДс – систолическое артериальное давление  
ВАД – вариабельность артериального давления  
ВК – вазомоторный компонент  
ВСР – вариабельность сердечного ритма  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДП – прирост АДд в ходе динамометрической пробы  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИВ – индекс Вальсальвы  
ИМТ – индекс массы тела  
КПБР – кардиопульмональный барорефлекс  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ОПСС – общее периферическое сопротивление  
ОСК – объемная скорость кровотока в верхней трети предплечья  
СВ – сердечный выброс  
УО – ударный объем  
ХВК – холодовая вазоконстрикция сосудов предплечья  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
HF – высокочастотный компонент  
LF – низкочастотный компонент  
LF/HF – симпатовагальный индекс  
TP – общая вариабельность  
VLF – сверхнизкочастотный компонент