

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.  
В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**МАМОНТОВ**

**Олег Викторович**

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
доктор медицинских наук,  
профессор,  
акад. РАН Шляхто Е.В.

Санкт-Петербург

2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	7
Глава 1. Автономная регуляция у больных на разных этапах сердечно-сосудистого континуума (обзор литературы).....	18
1.1 Сердечно-сосудистый континуум в структуре общей заболеваемости и смертности: от факторов риска к сердечной недостаточности и смерти. Роль нейрогуморальной активации.....	18
1.2 Автономная регуляция кровообращения в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.....	20
1.2.1. Автономный контроль сосудистого тонуса и сердечной деятельности.....	20
1.2.2. Особенности автономной регуляции при отягощенной наследственности по гипертонической болезни.....	32
1.3. Автономная дисфункция при различных заболеваниях системы кровообращения.....	36
1.3.1. Автономная регуляция у больных гипертонической болезнью.....	36
1.3.2. Автономная регуляция при различных формах ишемической болезни сердца.....	39
1.3.3. Сердечная недостаточность и нарушения автономного контроля.....	43
1.3.4. Другие факторы автономной дисфункции.....	52
1.3.4.1. Выраженная асимметричная гипертрофия миокарда и автономная дисфункция .....	52
1.3.4.2. Сахарный диабет и кардиоваскулярная автономная нейропатия.....	53
1.3.5. Клиническо-патогенетические проявления автономной дисфункции.....	57
Глава 2. Материалы и методы обследования.....	59
2.1. Группы обследованных добровольцев.....	59
2.2. Группы обследованных пациентов.....	60
2.2.1. Пациенты с гипертонической болезнью без поражения органов-мишеней.....	60
2.2.2. Пациенты с гипертонической болезнью с поражением органов-мишеней, но без клинико-инструментальных признаков ишемической болезни сердца.....	61

2.2.3. Пациенты с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.....	61
2.2.4. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью.....	63
2.3. Общеклинические и дополнительные методы обследования.....	66
2.4. Методы оценки автономного контроля.....	67
2.4.1. Оценка параметров центральной и периферической гемодинамики методом моделирования пульсовой волны в ходе непрерывного неинвазивного мониторинга артериального давления.....	68
2.4.2. Оценка параметров периферической гемодинамики методом окклюзионной плетизмографии по Dohn.....	69
2.4.3. Оценка спонтанного артериального барорефлекса.....	70
2.4.4. Определение вазомоторного компонента кардиопульмонального барорефлекса с помощью камеры отрицательного давления на нижнюю часть тела.....	71
2.4.5. Исследование неспецифической симпатозависимой реактивности сосудов медами оценки холодовой вазоконстрикции кожно-мышечных сосудов и метабоорефлекса в динамометрической пробе.....	73
2.4.6. Изучение неспецифической нейрогенной реактивности ритма сердца в ходе пробы Вальсальвы.....	77
2.4.7. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма и артериального давления, а также их совместной изменчивости.....	80
2.4.8. Оценка ортостатической устойчивости в ходе пробы на поворотном столе по 10-минутному и итальянскому протоколам.....	81
2.4.9. Комплексный подход к изучению автономной регуляции кровообращения.....	82
2.5. Методы статистического анализа результатов исследования.....	85
Глава 3. Результаты. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения в группах добровольцев с нормальным уровнем артериального давления и пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.....	86

3.1. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у здоровых добровольцев.....	86
3.1.1. Особенности автономного контроля гемодинамики у здоровых добровольцев в зависимости от возраста.....	101
3.1.2. Особенности автономного контроля гемодинамики у здоровых добровольцев с отягощенной и неотягощенной наследственностью.....	106
3.2. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.....	108
3.2.1. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов гипертонической болезнью I стадии (без поражения органов-мишеней).....	109
3.2.2. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов гипертонической болезнью II стадии (с поражением органов-мишеней без ишемической болезни сердца).....	113
3.2.3. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов гипертонической болезнью III стадии (с ишемической болезнью сердца).....	116
3.2.4. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью.....	119
3.3. Динамика расстройств автономной регуляции по мере прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы: континуум автономной дисфункции.....	129
Глава 4. Приобретенные факторы формирования автономной дисфункции на разных этапах континуума.....	142
4.1. Жесткость сосудов и нарушение автономной регуляции кровообращения.....	142
4.2. Ремоделирование сонных артерий и автономная дисфункция.....	148
4.3. Особенности гемодинамических параметров и автономной регуляции кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от	

выраженности ишемии и распространенности и локализации постинфарктного кардиосклероза.....	154
4.4. Фибрилляция предсердий и сосудистая регуляция у больных хронической сердечной недостаточностью.....	163
Глава 5. Результаты. Клинико-патогенетические особенности течения заболевания в зависимости от состояния автономного контроля.....	171
5.1. Нарушения автономной регуляции кровообращения и особенности артериальной гипертензии.....	171
5.1.1. Выраженность повышения, и вариабельность артериального давления у больных при автономной дисфункции.....	172
5.1.2. Автономная регуляция кровообращения и трудности в подборе антигипертензивной терапии у больных с изменениями суточного профиля артериального давления.....	178
5.2. Особенности течения заболевания в зависимости от состояния автономного контроля.....	185
5.2.1. Ортостатическая толерантность и автономная дисфункция на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.....	186
5.2.2. Влияние автономного контроля на толерантность к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью по данным кардиопульмонального теста.....	197
5.2.3. Желудочковые нарушения ритма у пациентов гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состояния автономной регуляции.....	201
5.3. Сердечно-сосудистые осложнения и выживаемость больных в зависимости от состояния параметров автономного контроля (данные оценки проспективного наблюдения).....	206
5.3.1. Гемодинамические параметры и показатели автономной регуляции, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом у пациентов гипертонической болезнью II-III стадии, выявленные в ходе проспективного наблюдения за пациентами.....	207

5.3.2. Предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.....	216
Глава 6. Способы коррекции автономной дисфункции на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.....	222
6.1. Терапевтические методы лечения и автономная регуляция кровообращения.....	222
6.1.1. Влияние антигипертензивной терапии на состояние автономной регуляции.....	222
6.1.2. Контроль липидного обмена и автономная регуляция кровообращения.....	234
6.2. Хирургические методы лечения и автономная регуляция кровообращения.....	238
6.2.1. Баллонная чрескожная реваскуляризация и автономная регуляция кровообращения.....	238
6.2.2. Аортокоронарное шунтирование и автономная регуляция кровообращения.....	241
6.2.3. Автономная регуляция после трансплантации сердца.....	244
Глава 7. Обсуждение результатов.....	249
Выводы.....	264
Практические рекомендации.....	267
Список сокращений.....	270
Список литературы.....	272

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 относится и гипертоническая болезнь (ГБ). Заболеваемость ГБ достигает масштаба эпидемии. В РФ эта патология встречается примерно у 43% взрослого населения. Наряду с другими факторами риска сердечно-сосудистой патологии артериальная гипертензия является пусковым звеном развития сердечно-сосудистой патологии, поэтапное прогрессирование которой нашло отражение в теории «сердечно-сосудистого континуума». Этот термин, был введен в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, и обозначает процесс перманентного прогрессирования патологии системы кровообращения, от предрасполагающих факторов до развития терминальной хронической сердечной недостаточности. Важную роль в эволюции сердечно-сосудистой системы играет активация нейрогормональных систем, провоцирующая автономный дисбаланс. 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 настоящее время 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 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 процесса.

У больных с сердечной недостаточностью также наблюдается своеобразный тип автономной дисфункции. Однако выраженная вариабельность показателей автономного контроля у сопоставимых по тяжести больных не позволяет связать напрямую эти два состояния. При этом 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.

При этом оценке патогенетических аспектов и клинических эквивалентов нарушения автономной регуляции 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 и такие показатели, как толерантность к физической и ортостатической нагрузке.

Все эти предпосылки легли в основу этого данного исследования.



## **Цель исследования**

На основе комплексного изучения состояния автономной регуляции кровообращения, определить факторы формирования, характер и клинко-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 фибрилляцией 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 изменение параметров автономной регуляции кровообращения после реваскуляризации и трансплантации миокарда.

### **Научная новизна**

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 работы

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 ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» МЗ РФ и кардиологического отделения консультативно-диагностического центра ПСПбГМУ осуществлялся отбор для обследования по утвержденному протоколу оценки автономной регуляции пациентов с ГБ и ХСН, проходивших лечение в этих учреждениях. Обследование выполнялось на базе отделения функциональной диагностики ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра 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 оценку жалоб, анамнеза заболевания, объективный осмотр, а также клинический и биохимический анализ крови с определением липидограммы, общий анализ мочи, ЭКГ в 12 отведениях, данные ЭХО-КГ. Групп-специфическими методами являлись многосуточное мониторирование артериального давления, оценка скорости распространения пульсовой волны и параметров жесткости сосудов, ультразвуковое исследование сосудов шеи, нагрузочная проба и коронарография, оценка тяжести хронической сердечной недостаточности 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 артериального давления для непрерывной регистрации, электронного электрокардиографа и окклюзионного плетизмографа.

### **Основные 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 оборудования – 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 кожно-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**

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.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 74 рисунками. Указатель литературы содержит 326 наименований (25 отечественных и 301 зарубежный источник).

## ГЛАВА 1.

### АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### 1.1. Сердечно-сосудистый континуум в структуре общей заболеваемости и смертности: от факторов риска к сердечной недостаточности и смерти. Роль нейрогуморальной активации

Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации занимают верхнюю строчку заболеваний, приводящих к инвалидизации и смертности. Эта группа патологий является ведущей причиной смерти населения (вклад в общую смертность составляет 57%). Согласно данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России (Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. В 3 частях, 2008), в 2007 году от ССЗ погибли более 1 млн 185 тыс. человек, в том числе: от ишемической болезни сердца (ИБС) – 50,1%, от цереброваскулярной болезни – 34,5%. При этом наибольший вклад в преждевременную смертность вносит гипертоническая болезнь (ГБ) – до 35,5%, которая, наряду с гиперхолестеринемией, курением, недостаточным потреблением овощей и фруктов, ожирением и гиподинамией является одним из факторов риска возникновения ИБС и ЦВБ, сердечной и почечной недостаточности.

Распространенность ГБ, согласно тому же источнику (Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. В 3 частях, 2008), чрезвычайно высока. Ее встречаемость в нашей стране оценивается на уровне приблизительно 40% от всего взрослого населения.

Наряду с другими факторами риска сердечно-сосудистой патологии артериальная гипертензия определяется как фактор риска на самом начальном этапе «сердечно-сосудистого континуума», представляющем собой, согласно концепции, разработанной в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald (Dzau V., Braunwald E., 1991), последовательный процесс прогрессивного ухудшения состояния системы кровообращения, предрасполагающих факторов до терминальной сердечной недостаточности. Кроме того, на многих этапах процесса могут развиваться

осложнения, такие как инфаркт или острое нарушение мозгового кровообращения, часто приводящие к летальному исходу. Схематически наиболее вероятная последовательность событий представлена на классической схеме, предложенной авторами концепции (рис. 1).



Рисунок 1 – Сердечно-сосудистый континуум (адаптированный рисунок Dzau V., Braunwald E., 1991 (Dzau V., Braunwald E., 1991))

Важным фактором развития сердечно-сосудистого континуума является нейрогормональная активация, лежащая в основе автономного дисбаланса. Несмотря на то, что эффекты носят приспособительный характер, они имеют трудно устранимые последствия. Уже на этой стадии 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).

Важной составляющей нейрогуморального дисбаланса является нарушение функционирования нейрогенного контура регуляции, или, другими словами, – нарушение автономного контроля кровообращения. Автономная дисфункция является многогранным состоянием, может выявляться на ранних стадиях сердечно-сосудистого континуума и оказывать влияние на разные звенья этого процесса. Так, с автономным дисбалансом тесно связано не только прогрессирование, но и возникновение самого заболевания системы кровообращения уже на стадии формирования гипертонической болезни (DiBona G.F., 2013).

Те же закономерности прослеживаются и при развитии атеросклероза, прогрессированию которого способствует повышение уровня катехоламинов плазмы крови (Palatini P., 2001), во время и после инфаркта миокарда (Huang B.S., Leenen F.H., 2009; Hardwick J.C. et al., 2012), при сердечной недостаточности, развитие которой также сопряжено с изменением и тонуса сосудов, и уровня нейрогормонов (Nair A.P., Timoh T., Fuster V., 2012).

Таким образом, нарушение автономного контроля, как часть нейрогуморального дисбаланса, является патогенетическим фактором на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

## **1.2. Автономная регуляция кровообращения в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы**

### **1.2.1. Автономный контроль сосудистого тонуса и сердечной деятельности**

Периферическое кровообращение обеспечивает распределение сердечного выброса в различных органах и тканях с учетом их индивидуальных метаболических или функциональных потребностей при сохранении артериального давления в пределах относительно узкого диапазона. Региональный кровоток может эффективно регулироваться на местном уровне за счет способности сосудов отвечать на различные механические стимулы (базальный

тонус и напряжения сдвига), а также на химические раздражители (тканевые метаболиты и  $O_2$ ) (Фолков Б., Нил Э., 1976).

Ауторегуляция кровотока дополняется нейрогенными механизмами контроля системной гемодинамики, что обеспечивает поддержание баланса между локальными потребностями в кровоснабжении конкретного органа и интегральными показателями, обеспечивающими функционирование системы кровообращения в целостном организме. Такой удаленный контроль является важным средством осуществления быстрых изменений артериального давления, поддержания сердечного выброса и перераспределения магистрального кровотока, необходимого для поддержания кровоснабжения жизненно важных органов: сердца и головного мозга в условиях внутреннего и внешнего стресса. Например, при переходе в вертикальное положение для предотвращения мозговой гипоперфузии возникает быстрое снижение тонуса мозговых сосудов, тогда как сохранение приемлемых показателей системной гемодинамики обеспечивается за счет компенсации снижения венозного возврата в результате гидростатического депонирования крови, что требует координированной коррекции нейрогенных влияний на сердце и сосуды (Perlmutter L.C. et al., 2012).

Автономная нервная система контролирует функцию большинства внутренних органов, включая сердце и сосуды. Автономная регуляция осуществляется с помощью тонких безмиелиновых и миелинизированных преганглионарных волокон (Ноздрачев А.Д., 1983). Волокна парасимпатических преганглионарных нейронов берут начало от центральной нервной системы (ЦНС) на уровне ствола мозга или сакрального отдела спинного мозга, тогда как волокна симпатического отдела – от грудного или поясничного отдела спинного мозга. Аксоны этих преганглионарных волокон образуют синапсы в вегетативных ганглиях, расположенных за пределами центральной нервной системы, которые, в свою очередь, иннервируют эффекторные ткани.

Как парасимпатические, так и симпатические преганглионарные волокна являются холинергическими и высвобождают в качестве нейротрансмиттера ацетилхолин, который, связываясь с никотиновыми рецепторами, вызывает

потенциал действия на постганглионарных волокнах. Однако имеется важное различие в организации отделов автономной НС: парасимпатический отдел состоит из длинных преганглионарных и коротких постганглионарных волокон. Ганглии при этом расположены рядом с эффекторными органами. Симпатический отдел, наоборот, состоит из коротких преганглионарных и длинных постганглионарных волокон, соединяющихся в цепочке паравертебральных или коллатеральных ганглиев. Такое расположение позволяет симпатическим преганглионарным волокнам подняться или опуститься в паравертебральной цепочке до места соединения с постганглионарными волокнами. Следовательно, симпатические разряды могут приводить к диффузному ответу с вовлечением нескольких регионов, в то время как парасимпатическая активация вызывает локальные ответы (Бабский Е.Б. и др., 1985).

Аксоны постганглионарных нейронов, иннервирующих сердце и сосуды, широко ветвятся, образуя тесный контакт с большим количеством клеток-эффекторов. Вдоль этих нервных ветвей имеются варикозные расширения, которые содержат синаптические пузырьки, заполненные нейротрансмиттером, который высвобождается в результате деполяризации мембраны потенциалом действия (Ноздрачев А.Д., 1983). Это позволяет одному нейрону иннервировать многие клетки-эффекторы. Основным нейромедиатором постганглионарных парасимпатических волокон – ацетилхолин, который связывается с мускариновыми рецепторами эффекторного органа. Эффекты ацетилхолина являются дискретными и непродолжительными из-за высокой локальной концентрации ацетилхолинэстеразы, которая быстро разлагает нейромедиатор, предотвращая его появление в крови. Симпатические волокна выбрасывают норадреналин, который связывается с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами. Эффект норадреналина является более длительным, а метаболизм имеет более широкий спектр направлений, чем ацетилхолин. Он подвергается обратному захвату в постганглионарных терминалях, где может запасаться для выброса при последующих потенциалах действия. Кроме того, норадреналин подвергается

катаболизму с помощью моноаминоксидазы или катехол-О-метилтрансферазы, а также диффундирует из нервных окончаний в кровь (Burn J.H., 1952).

В связи с этим непосредственная запись симпатической активности затруднена, а в качестве косвенного показателя активности постганглионарной части симпатической нервной системы часто используются плазменные концентрации норадреналина. Однако его концентрация в крови зависит не только от освобождения норадреналина, но и от его обратного захвата и метаболизма, что накладывает ряд ограничений в трактовке результатов (Goldstein D.S., Eisenhofer G., 2001). Парасимпатические нейроны иннервируют лишь сердце и небольшое количество кровеносных сосудов, что в значительной степени ограничивает их влияние на систему кровообращения, тогда как симпатические нейроны иннервируют и сердце, и кровеносные сосуды, и надпочечники, и почки, обеспечивая прямой и косвенный контроль гемодинамики (Ноздрачев А.Д., 1983). Таким образом, нейрогенный контроль сердечно-сосудистой системы определяется в основном активностью симпатических нервов, с ограниченным, но важным влиянием парасимпатических нервов на сердце.

Вегетативная нервная система оказывает выраженное влияние на работу сердца путем модуляции частоты сердечных сокращений, скорости внутрисердечного проведения, сократимости и расслабления желудочков (лузитропный эффект) (Newton G.E., 1996). Хронотропный и дромотропный эффекты опосредованы как парасимпатическими, так и симпатическими волокнами, иннервирующими синоатриальный (СА) и атриовентрикулярный (АВ) узлы, в то время как инотропный и лузитропный эффекты контролируются в основном симпатическими волокнами, иннервирующими предсердия и желудочки. Веточками блуждающего нерва высвобождается ацетилхолин, который, активизируя  $M_2$ -мускариновые холинорецепторы, увеличивает ток ионов калия в узловых клетках.

В результате гиперполяризации мембраны снижается скорость спонтанной деполяризации СА узла и замедляется проведение в АВ узле, что замедляет частоту сердечных сокращений. Симпатические волокна высвобождают норадреналин,

который связывается с  $\beta$ -адренорецепторами и активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного цАМФ и активации ПККА (Guimaraes S., Moura D., 2001).  $\beta_1$ -адренорецептор связан с белком Gs и увеличивает концентрацию цАМФ, в то время как  $\beta_2$ -адренорецепторы влияют как на Gs, так и на Gi. Активация  $\beta$ -адренорецепторов увеличивает скорость спонтанной деполяризации в СА и проводимость в АВ узле, в результате чего частота сердечных сокращений увеличивается. В миоцитах повышается мембранный ток ионов кальция, происходит освобождение  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума при каждом потенциале действия, что приводит к увеличению сократимости. Кроме того, повышается обратный захват  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме, что ускоряет релаксацию мышечных волокон.

Усиление инотропного и лизинотропного эффектов в результате симпатической стимуляции способствует повышению ударного объема. Способность вегетативных нервов модулировать и частоту сердечных сокращений, и ударный объем является важным механизмом быстрой регуляции сердечного выброса для обеспечения краткосрочных изменений в потребностях организма. У человека тонус блуждающего нерва достаточно высок в покое, тогда как тонус симпатического нерва меньше (Paton J. et al., 2005). В результате такого сочетания ЧСС обычно примерно на 30% ниже, чем собственная частота спонтанной деполяризации синусового узла (90-100 уд./мин.). Сердечный выброс при этом на 30% выше, чем в отсутствие симпатической иннервации. Дополнительная активация блуждающего нерва может способствовать снижению сердечного выброса за счет отрицательного хронотропного эффекта, в то время как увеличение симпатической активности дает прирост хронотропной и инотропной функции, увеличивая минутный объем кровообращения. С другой стороны, уменьшение тонуса блуждающего и симпатического нервов приводит к противоположным результатам, увеличивая либо уменьшая сердечный выброс, соответственно.

Постганглионарные симпатические нервы локализируются на границе адвентиции и медиа большинства артерий, артериол и вен. Вены и капилляры лишены как гладких мышц, так и симпатических нервов. Норадреналин



высвобождается из симпатических окончаний и связывается с  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторами, расположенными на гладкомышечных клетках сосудов. Это ведет к увеличению концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  за счет высвобождения из цитоплазматического ретикулума или возрастания тока через  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы (Guimaraes S., 2001). Повышение  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает сокращение гладкой мускулатуры путем активации кальмодулин-зависимой киназы и последующего фосфорилирования легкой цепи миозина, которая требуется для АТФ-зависимого связывания миозина актином.

В сосудах, которые содержат более одного слоя гладких мышц, иннервируются только клетки наружного слоя. Клетки внутренней части медиа получают симпатический стимул за счет диффузии норадреналина, а также от клетки к клетке с помощью щелевых контактов. Кроме того, симпатические сосудистые нервы могут содержать нейропептид Y (NPY) или АТФ, которые выделяются как ко-трансммиттеры, действуя, соответственно, через NPY Y1 и P2X рецепторы на стенке сосуда, что также ведет к увеличению внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{2+}$ . NPY также может усиливать констрикторные эффекты норадреналина и АТФ. Вклад этих ко-трансммиттеров в симпатическую вазоконстрикцию варьирует в зависимости от сосудистого русла и от относительной силы и структуры симпатического разряда (Huidobro-Toro J.P., Donoso M.V., 2004).

Симпатические волокна, иннервирующие сосуды, проявляют тоническую активность, которая определяет фоновый уровень вазоконстрикции. Увеличение симпатического тонуса вызывает более выраженное сужение сосудов, в то время как уменьшение – вазодилатацию. Автономный контроль большинства кровеносных сосудов осуществляется только за счет симпатических нервов, что вполне достаточно для адекватного сосудистого ответа (Charkoudian N., 2010).

Функциональный сосудистый эффект симпатического стимула зависит от типа сосуда. Артериолы, которые представляют собой сосуды сопротивления и состоят из одного или нескольких слоев гладких мышц, играют ключевую роль в регуляции регионального кровотока. Согласно формуле Пуазейля, объёмный

расход жидкости, который эквивалентен объёмной скорости кровотока, определяется по следующей формуле:

$$V = (P_i - P_o) \pi r^4 / 8 \eta L, (1)$$

где  $V$  – объёмный расход жидкости;

$(P_i - P_o)$  – перепад давления вдоль трубки;

$r$  – радиус трубки;

$\eta$  – вязкость;

$L$  – длина трубки.

Таким образом, объёмная скорость кровотока прямо (а сопротивление – обратно) пропорционально четвертой степени радиуса сосуда. Даже небольшие изменения в калибре сосуда могут иметь большое влияние на сопротивление сосудов и кровотоков (Прохоров А.М., 1988).

Симпатический нейрогенный контроль артериолярного тонуса – мощный механизм регуляции регионального кровотока в отдельных органах и тканях. Артериолы вносят основной вклад в общее периферическое сопротивление, а симпатический контроль играет основную роль в регуляции системного артериального давления согласно известной формуле (Folkow B., Grimby G., Thuslesius O., 1958):

$$AD = \text{сердечный выброс} \times \text{общее периферическое сопротивление}, (2)$$

Хотя бóльшая часть сосудистого русла иннервируется симпатическими нервами, они неодинаково реагируют на изменения симпатической активности. Артериолы кожи, мышц, почек и висцеральный кровоток значительно уменьшаются в ответ на симпатическую активацию, в то время как мозговые и коронарные артериолы менее чувствительны. Такие различия реагирования важны для перераспределения сердечного выброса в пользу жизненно важных органов в

условиях генерализованной активации симпатической нервной системы (Коеррен В.М., Stanton В.А., 2010). Тем не менее, на нейрогенное сужение сосудистого русла, отдельных сосудов и даже разных сегментов одного и того же сосуда могут влиять разные факторы. К ним относятся плотность симпатических нервов, плотность и подтип адренорецепторов, различия в кинетике норадреналина, выброс ко-трансммиттеров и местные факторы, такие как базальный тонус, концентрация вазоактивных метаболитов тканей, размер и структура сосуда (Guimaraes S., Moura D., 2001).

В отличие от артерий, вены содержат меньше гладких мышц и симпатических нервов. Они более эластичны и могут вместить бóльшие объемы крови и, следовательно, являются сосудами емкостного типа. Поскольку объем изменяется прямо пропорционально квадрату радиуса сосуда, изменение калибра вен является эффективным средством изменения объема ткани. Симпатическая констрикция емкостных сосудов – важный механизм уменьшения кровенаполнения тканей (Rowell LB., 1984). Кровь, вытесняемая из вен, возвращается в сердце, повышая конечный диастолический объем, и через механизм Франка-Старлинга увеличивает ударный объем и сердечный выброс. Около 20% объема циркулирующей крови депонируется в висцеральных венах. Возвращение крови из этого венозного депо в ответ на симпатическую венoконстрикцию является эффективным способом быстрого перераспределения крови из области вен в артериальное русло.

В дополнение к быстрому, прямому влиянию симпатических нервов на артерии и вены и модулирующему влиянию на функцию сердца, симпатическая нервная система также оказывает более длительное косвенное воздействие на кровообращение путем активации симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) (van Zwieten P.A., de Jonge A., 1986).

Деятельность автономной нервной системы, регулирующей кровообращение, определяется сетью нейронов, расположенных в продолговатом мозге, с которыми взаимодействуют:

1) другие центральные структуры, включая гипоталамус, кору головного мозга, и мозговые хеморецепторы;

2) периферические рефлекторные дуги, связанные с барорецепторными, хеморецепторными, механорецепторными, терморецепторными и ноцицепторными афферентами, расположенными в кровеносных сосудах, сердце, легких, скелетных мышцах, коже и внутренних органах (Guyenet P.G., 2006).

Нисходящие сигналы из высших центров головного мозга и афферентные сенсорные сигналы от крупных системных артерий, сердца и внутренних органов образуют первые синапсы в ядре солитарного тракта (НТС) в дорсомедиальной области мозга (Saper C.B., 2002). Другие афферентные влияния от рецепторов кожи и скелетных мышц передаются к мозговому вазомоторному центру через спинной мозг. Нейронные пути от НТС проектируются в вентролатеральной части мозга (VLM), которая является основным центральным регионом, регулирующим деятельность симпатической нервной системы. Ростральная часть VLM содержит возбуждающие нейроны, образующие синапсы на симпатических преганглионарных нейронах в интермедиолатеральной (IML) колонне спинного мозга, а каудальная VLM содержит тормозные нейроны, проецирующиеся на ростральную VLM. Центральный контроль влияния блуждающего нерва к сердцу также опосредован нейронами НТС, которые образуют синапсы на преганглионарных парасимпатических нейронах дорсального двигательного ядра блуждающего нерва и двойного ядра (*n. ambiguus*).

Артериальный барорефлекс является классическим примером системы отрицательной обратной связи и предназначен для немедленной буферизации (от одного сокращения сердца к следующему) колебания артериального давления относительно установочной точки (La Rovere M.T., Pinna G.D., Raczak G., 2008). Этот симпато-ингибиторный рефлекс стимулируется изменениями артериального давления, которые детектируются рецепторами растяжения (барорецепторами), расположенными в стенке сосудов в области каротидных синусов и дуги аорты. Афферентные стимулы от барорецепторов каротидного синуса передаются через языкоглоточный нерв, а от аорты – через блуждающий нерв. Их часто называют

буферными нервами. Через НТС они вызывают изменения эфферентной симпатической и парасимпатической активности, направленной к сердцу и сосудам, влияя на сердечный выброс и сосудистое сопротивление, возвращают артериальное давление в исходное состояние.

Таким образом, увеличение артериального давления стимулирует афферентные разряды барорецепторов, что приводит к рефлекторному торможению эфферентных симпатических влияний нервной системы на сосуды и сердце и к активации парасимпатических влияний на сердце. Снижение сосудистого сопротивления, ударного объема и частоты сердечных сокращений приводит к уменьшению артериального давления до начального значения. Падение же артериального давления сопровождается противоположной реакцией: рефлекторным увеличением периферического сопротивления, ударного объема и частоты сердечных сокращений для восстановления артериального давления (Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А., 1988).

Так как артериальные барорецепторы чувствительны к скорости растяжения сосуда, их деполяризационная активность резко возрастает в начале систолы и уменьшается в конце систолы и начале диастолы (Charleau M.W., 1995). Эти фазовые ответы становятся значительнее при низком артериальном давлении, когда частота разрядов от барорецепторов снижается, и менее очевидными при более высоких цифрах давления, когда частота увеличивается.

Отношения между афферентными разрядами барорецепторов и артериальным давлением имеют вид S-образной функции с насыщением (сигмоида) (Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А., 1988). Порог давления для активации барорецепторов в норме около 50 мм рт. ст., а максимальный ответ достигается при 180 мм рт. ст. Наиболее чувствительная часть этой функции (самый крутой участок кривой) находится в диапазоне чуть выше и ниже базового уровня артериального давления – около 100 мм рт. ст. Зеркальный (обратный) вид соотношения имеет связь между артериальным давлением и эфферентной регуляцией частоты сердечных сокращений. Сопоставляя афферентные и эфферентные барорефлекторные кривые ответов, можно прийти к выводу, что даже

небольшие изменения артериального давления по сравнению с исходным значением вызывают значительные изменения афферентной активности барорецепторов и эфферентного ответа симпатической нервной системы. Таким образом, барорефлекс является эффективным механизмом обратной связи для быстрой буферизации колебаний давления от базового уровня.

Иногда артериальный барорефлекс может изменить установочную точку АД. Физиологическая целесообразность этого объясняется перенастройкой механизмов обратной связи в условиях длительно существующего сдвига давления, для его стабилизации около нового базового уровня (Heesch С.М., 1999; Osborn J.W., Jacob F., Guzman P., 2005). Этот сдвиг может быть временным, например, во время тренировки, когда эфферентная функция кривой барорефлекса смещается вправо и вверх без снижения чувствительности. Данная адаптивная реакция позволяет удерживать артериальное давление, эфферентную симпатическую сосудистую активность и частоту сердечных сокращений на более высоком уровне в течение периода тренировки, а затем уменьшить до исходного уровня в конце нагрузки. Переустановка может быть хронической, например, при развитии артериальной гипертензии, когда барорефлекторная кривая постепенно смещается вправо, чтобы сохранить ответ на новое преобладающее давление. Со временем, если артериальное давление остается на высоком уровне, то также может уменьшаться и чувствительность барорефлекса, снижая его свойства сглаживать резкие колебания давления (Brooks V.L., Sved A.F., 2005).

### **Кардиопульмональный барорефлекс**

Рецепторы растяжения имеются также в зонах низкого давления системы кровообращения: в стенках предсердий и легочной артерии. Основным афферентным стимулом является деформация рецептора в ответ на изменения объема крови в центральных сосудах и полостях сердца (Vasquez E.C. et al., 1997). При активации кардиопульмональных барорецепторов в ответ на растяжение стенки сосуда или полости сердца афферентные сигналы передаются в

сосудодвигательный центр с помощью чувствительных окончаний блуждающего нерва, вызывая торможение эфферентного симпатического потока. Таким образом, кардиопульмональные (КП) барорецепторы минимизируют колебания АД в ответ на изменения венозного возврата. Кроме того, активация КП барорецепторов снижает тонус симпатического почечного нерва и выброс гипофизарного вазопрессина, тем самым уменьшая реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и воды, увеличивая объем мочи и снижая объем циркулирующей крови. Сдвиги объема плазмы меняют сердечный выброс, участвуя в регуляции артериального давления наряду с рефлексами с зон высокого давления (Mohanty P.K. et al., 1988).

### **Артериальные хеморефлексы**

Хеморецепторы расположены в каротидных и аортальных тельцах, в области бифуркации сонной артерии и дуги аорты, реагируя на изменения  $p\text{O}_2$ ,  $p\text{CO}_2$  и  $p\text{H}$  артериальной крови. Аfferентные сигналы передаются как в дыхательный, так и в сосудодвигательный центры продолговатого мозга. Поэтому хеморефлексы (ХР), участвуя, в первую очередь, в регуляции вентиляции, влияют также и на системное сосудистое сопротивление. Снижение  $p\text{O}_2$  и  $p\text{H}$  или увеличение  $p\text{CO}_2$  приводят к возрастанию аfferентного потока от хеморецепторов, в результате чего возбуждается дыхательный центр, рефлекторно увеличивается скорость и объем вентиляции, а одновременное возбуждение сосудодвигательного центра повышает симпатический тонус (Freet C.S., Stoner J.F., Tang X., 2013). Если артериальное давление не повышено, ХР не вызывают значимого изменения гемодинамики в связи с преобладающими тормозными влияниями артериального барорефлекса. Однако снижение артериального давления до 80 мм рт. ст. и ниже приводит к потенцированию барорефлекторной вазоконстрикции в результате сложения с влиянием ХР, что облегчает восстановление артериального давления. У пациентов с обструктивным апноэ сна чрезмерная симпатическая активация вызывается повторным возбуждением ХР во время гипоксии и гиперкапнии, что часто

ассоциируется с прогрессированием гипертонии (Narkiewicz K., Somers V.K., 2003).

Таким образом, основная роль автономной нервной системы в регуляции кровообращения заключается в обеспечении мощных и эффективных механизмов быстрого изменения ее функционального состояния путем обеспечения поддержания АД и адекватного распределения сердечного выброса в ответ на физиологические и внешние возмущения. Ключевыми характеристиками автономного контроля являются некоторые характерные особенности.

1) Эфферентное влияние парасимпатической нервной системы лимитируется преимущественно брадикардией, тогда как эффект симпатических нейрогенных воздействий распространяется на значительно большее количество функциональных гемодинамических параметров. Симпатическая активация приводит к повышению частоты сердечных сокращений и сократимости, увеличению сопротивления сосудов, уменьшению венозной емкости и увеличению объема циркулирующей плазмы посредством реабсорбции  $\text{Na}^+$  и воды.

2) Роль норадреналина как основного нейротрансмиттера является доминирующей. Он действует на сосудистые  $\alpha$ -адренорецепторы и сердечные  $\beta$ -адренорецепторы.

3) Модуляция тонуса симпатической нервной системы осуществляется посредством периферических рефлексов.

### **1.2.2. Особенности автономной регуляции при отягощенной наследственности по гипертонической болезни**

Изменение состояния автономной регуляции является широко распространенным явлением, может возникать в связи с различными обстоятельствами и затрагивать различные звенья автономной нервной системы. Принято считать, что ряд изменений автономного контроля относится к конституциональным факторам, способствующим развитию патологии сердечно-сосудистой системы. Многие авторы поддерживают мнение о некоторых



врожденных особенностях автономной регуляции у потомков больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертонической болезнью и ИБС).

В настоящее время доминирует точка зрения, что формирование и прогрессирование артериальной гипертензии связаны с повышением активности симпатической нервной системы (Julius S., 1994; Brook R.D., Julius S., 2000; Kumagai H. et al., 2012). Вместе с тем однозначного мнения о том, что у лиц с отягощенной наследственностью по ГБ наблюдаются похожие изменения, не существует.

В работе Н.Ф. Lopes с соавт. (2008) обнаружено повышение как симпатического тонуса, так и ее реактивности у ограниченного числа потомков родителей со злокачественной артериальной гипертензией (Lopes H.F. et al., 2008). Однако у лиц с нормальным АД, родители которых больны ГБ, исходный уровень АД был выше, что делает группы не сопоставимыми.

Вместе с тем, ряд авторов указывают на снижение прироста тонуса симпатического мышечного нерва в ответ на неспецифические прессорные стимулы, такие, как холодовой стресс (Lambert E.A., Schlaich M.P., 2004) или статическая нагрузка (Ohlsson O., Henningsen N.C., 1982). В исследовании (Rondon M.U. et al., 2006) обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией, не получающих терапию, было выявлено снижение прироста мышечной симпатической активности в ответ на статическую нагрузку.

Вместе с тем в ряде исследований изменений в активности симпатического нерва или повышения периферического сопротивления сосудов у потомков родителей с гипертензией в покое выявлено не было. Так, в исследовании J. Maver с соавт. (2004) у больных с отягощенной наследственностью наблюдалось изменение в исходных и стресс-индуцированных показателях регуляции ритма сердца, таких как артериальный барорефлекс и вариабельность сердечного ритма, но не обнаружено никаких особенностей регуляции кожно-мышечного кровотока (Maver J., Struel M., Accetto R., 2004). Однако для оценки кровотока в этом исследовании использовался метод лазерной доплерографии, который трудно признать адекватным для точных количественных измерений. В исследовании

(Schobel H.P. et al., 1998) не было обнаружено различий в уровне активности симпатического мышечного нерва, как в покое, так и в ходе холодового стресса у пациентов с пограничным АД, что, по мнению авторов, требует переосмысления роли симпатической нервной системы в развитии эссенциальной АГ.

Отсутствие однозначных результатов может быть объяснено рядом причин, к наиболее частым из которых можно отнести различия в уровне артериального давления и массы тела в группах сравнения, а также небольшое число обследуемых, включенных в исследования.

Помимо изменения симпатического тонуса и реактивности СНС в качестве причины становления артериальной гипертензии обсуждается изменение симпато-вагальных взаимоотношений, проявляющихся прежде всего изменением показателей variability сердечного ритма. Чаще всего обнаруживается увеличение низкочастотной составляющей и симпато-вагального индекса в спектре ВСР (Davrath L.R. et al., 2003; Sowmya R., Maruthy K.N., Gupta R., 2010).

Эти изменения повторяли результаты, полученные на пациентах с пограничными цифрами АД или начальным повышением давления (Lucini D. et al., 2002).

Часто в качестве наследуемого феномена рассматривается изменение артериального барорефлекса, снижение которого обнаруживалось в ряде исследований, включая работы отечественных авторов (Алмазов В.А., Шляхто Е.В., 1987; Iwase N. et al., 1984; Takata S. et al., 1985; Parmer R.J., Cervenka J.H., Stone R.A., 1992). При этом, помимо изменений кардиохронотропной функции артериального барорефлекса, в ряде работ выявлялось и нарушение барорефлекторной регуляции сосудистого тонуса (Yamada Y. et al., 1988).

В исследовании Z. Lénárd с соавт. (2005) было обнаружено снижение артериального барорефлекса только у нетренированных потомков больных ГБ, тогда как тренированные потомки родителей с гипертензией имели более высокое значение этого показателя (Lénárd Z. et al., 2005). Y.N. Boutcher с соавт. (2009) установили, что на фоне недостаточного прироста кожно-мышечного кровотока у потомков родителей с ГБ не наблюдалось никаких отличий в величине как

артериального, так и кардиопульмонального рефлексов (Boutcher Y.N., Park Y.J., Boutcher S.H., 2009).

В отношении кардиопульмонального барорефлекса также имеются противоречивые данные. Изучению этого механизма регуляции у потомков родителей с ГБ посвящены крайне немногочисленные работы. В одной из них отмечается, что у лиц с отягощенной наследственностью и нормальным АД вазомоторный компонент повышен, но его нарушение прогрессирует по мере ремоделирования миокарда и увеличения периферического сосудистого тонуса (Ueda M. et al., 1989). Однако в исследовании Н. Ookuwa с соавт. (1987) обнаружено снижение как кардиопульмонального, так и артериального барорефлексов у здоровых людей, имевших родственников с артериальной гипертензией (Ookuwa H. et al., 1987).

Таким образом, наиболее часто выявляемыми особенностями автономной регуляции кровообращения у потомков родителей с артериальной гипертензией являются следующие находки:

1. повышение тонуса периферических сосудов,
2. изменение сосудистой реактивности,
3. нарушение симпато-вагального баланса, проявляющееся снижением парасимпатических влияний на сердце,
4. изменение барорефлекторной регуляции с рецепторов зон высокого и низкого давления.

Вместе с тем, данные зачастую противоречивы и существенно отличаются в зависимости как от характеристик добровольцев (исходный уровень давления, масса тела, этническая принадлежность, образ жизни), так и от методов оценки параметров. Кроме того, в большинстве исследований принимало участие ограниченное количество пациентов и оценивалось небольшое число показателей. В связи с этим целесообразным является выполнение исследования, дизайн которого может учесть эти недостатки.

Некоторую путаницу вносит и ожирение, которое, как известно, вызывает ряд метаболических сдвигов, способствующих повышению артериального

давления и становлению артериальной гипертензии у генетически предрасположенных субъектов. Показано, что уровень АД нарастает пропорционально массе тела. С другой стороны, при ожирении описаны определенные особенности нейрогенного контроля, ассоциирующиеся с гипердинамическим кровообращением: снижение натрийуреза, активация симпатической нервной системы (Lambert E. et al., 2007; da Silva A.A. et al., 2009), а по некоторым данным – и снижение чувствительности артериального барорефлекса (McCully B.H., Brooks V.L., Andresen M.C., 2012; Dipla K., Nassis G.P., Vrabas I.S., 2012). Однако неизвестно, почему у ряда пациентов даже с морбидным ожирением артериальная гипертензия так и не развивается.

### **1.3. Автономная дисфункция при различных заболеваниях системы кровообращения**

#### **1.3.1. Автономная регуляция у больных гипертонической болезнью**

Исследованию автономной дисфункции у больных с первичной артериальной посвящено большое количество работ.

Подходы к оценке автономной регуляции кровообращения широко варьируют. Так, в исследовании (Schütz W., Hörtnagl H., Magometschnigg D., 1986) выполнялась сравнительная оценка реакции гемодинамики и уровня нейрогормонов в ответ на дозированные упражнения на велоэргометре у молодых пациентов с лабильной артериальной гипертензией по сравнению с добровольцами с нормальным артериальным давлением. При этом выявлено увеличение прироста артериального давления, адреналина и норадреналина в плазме, хотя базальный уровень катехоламинов не различался в обеих группах. Не выявлено было и различий барорефлекса, также как и ответа гемодинамики на ангиотензин II. Схожими в обеих группах были и ответы артериального давления и частоты сердечных сокращений на изопротеренол и атропин, из чего авторы заключили, что это свидетельствует о нормальной чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов и активности блуждающего нерва у пациентов с лабильной артериальной

гипертензией. Вместе с тем у них, вероятно, обратный захват адреналина при стрессе более активен, что облегчало выброс норадреналина в результате активации пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов.

В другом исследовании (Erdogan D. et al., 2011) предметом изучения служила частота сердечных сокращений в восстановительном периоде после физической нагрузки. Ритм сердца был чаще не только у пациентов с гипертонической болезнью, но и у лиц с пограничной артериальной гипертензией. При этом степень прироста ЧСС была связана с уровнем АД, снижением толерантности к физической нагрузке и метаболическими нарушениями. На основании исследования было сделано заключение о раннем развитии вегетативной дисфункции, проявляющейся у пациентов еще на стадии формирования артериальной гипертензии, тогда как физические тренировки могут благоприятно сказываться на ее профилактике.

Изучение наследственных особенностей гемодинамики и автономной регуляции позволило выявить ассоциации пограничной артериальной гипертензии с повышением сердечной сократимости и ударного объема в сочетании с приростом ЧСС, что, безусловно, связано с дисбалансом симпато-вагальных влияний на сердце (Jason T.D. et al., 2012). Авторы объяснили формирование артериальной гипертензии отсутствием гомеостатического снижения периферического сопротивления в ответ на повышение сердечного выброса.

Большое количество работ посвящено различным механизмам повышения активности симпатического отдела нервной системы, которое проявляется сдвигом симпато-вагального соотношения в связи с влиянием целого ряда факторов, важнейшим из которых, по мнению S. Julius, S. Majahalme (2000), является нарушение механизма обратной связи в регуляции функции  $\beta$ -адренорецепторов, вследствие чего появляются гемодинамические и метаболические нарушения. Вместе с тем при этом четко прослеживаются и исключительно нейрогенные влияния, что, вероятнее всего, обусловлено центральной активацией симпатической нервной системы.

В последнее время в качестве провокаторов центральной активации симпатической нервной системы обсуждаются такие причины, как эндогенный

дигоксиподобный фактор, выделение которого нарастает в ходе активации РААС при задержке натрия внутри нейронов. Этот фактор непосредственно стимулирует активность симпатического центра (Takahashi H. et al., 2011). Также центральную активность симпатической нервной системы усиливают и компоненты РААС – альдостерон и АТ II, влияния которого реализуются с помощью рецепторов I типа (Huang B.S., Leenen F.H., 2011).

Повышение активности САС сопровождается рядом характерных клинических проявлений, а также повышением суточной экскреции катехоламинов (Goldstein D.S., 1983).

Одним из эквивалентов симпатоадреналовой гиперактивности является изменение регуляции сердца, проявляющееся повышением мощности низкочастотной (симпатической) составляющей спектра, сопровождающееся снижением высокочастотной (парасимпатической) составляющей и соответствующим приростом симпато-вагального индекса (Malik M., Camm A.J., 1994). Кроме того, часто выявляется снижение реакции ритма в ответ на ортопробу (Pagani M., Lucini D., 2001).

Частой находкой при артериальной гипертензии является также снижение механорецепторных рефлексов с зон высокого давления. Нарушение функции рефлексов связывают с ремоделированием сосудов (Honzikova N. et al., 2006). Тем не менее, до настоящего времени не ясно, может ли первичное снижение чувствительности барорефлекса быть причиной развития артериальной гипертензии.

В ходе генетических популяционных исследований показано, что ряд генетических мутаций приводит к ослаблению барорефлекторной регуляции. Так, была выявлена ассоциация мутации генов, ответственных за синтез эндотелина (Т-аллеля EDNRA / C +1222) (Ormezzano O., 2005), альдостерон-синтазы (CYP11B2) (Ylitalo A. et al., 2000), калиевых каналов (KCNMB1) (Gollasch M. et al., 2002), а также A1166C полиморфизм гена АТ1 рецепторов (Jira M. et al., 2007) с чувствительностью барорефлекса. С другой стороны, в ряде работ были выявлены ассоциации исходно низкого уровня артериального барорефлекса с развитием

стресс-индуцированной гипертензии и гипертонической болезни, а также с неблагоприятными исходами при сердечно-сосудистых осложнениях (Krontoradova K. et al., 2008).

Кроме того, у больных ГБ также выявляется и нарушение механизмов регуляции объема циркулирующей крови и сосудистого тонуса с рецепторов зон низкого давления. Ряд авторов находят его повышение, в особенности на ранних этапах становления заболевания (Mark A.L., Keber R.E., 1982), тогда как другие – обнаруживают снижение его почечного компонента при прогрессировании гипертрофии миокарда (De Andrade T.U. et al., 2008) и сосудистого ответа (Otto M.E. et al., 2004).

При этом оба рефлекса имеют отношение к модуляции симпатического тонуса, однако клинические ситуации, в которых ослабление этих регуляторных механизмов может проявляться, различны.

### **1.3.2. Автономная регуляция при различных формах ишемической болезни сердца**

Исследованию непосредственного влияния ишемии на автономную регуляцию посвящено немало как экспериментальных, так и клинических исследований. Интерес к этому фактору автономной дисфункции обусловлен, прежде всего, доказанным прогностическим значением ряда маркеров автономного дисбаланса у больных ИБС, таких как турбулентность сердечного ритма (Bauer A. et al., 2009) и способность к восстановлению исходной ЧСС после нагрузки. Также было доказано прогностическое значение снижения variability ритма сердца и чувствительности артериального барорефлекса (La Rovere M.T. et al., 1998) как у больных с постинфарктным кардиосклерозом, так и при стабильной стенокардии (Björkander I. et al., 2009).

Причины тесной связи ишемии миокарда с автономной дисфункцией, с одной стороны, и ухудшением прогноза при ИБС, с другой, имеют определенный патофизиологический субстрат. Сердце – это орган, который имеет 2

иерархических уровня автономной регуляции: внешний, представленный афферентными нервами, структурами продолговатого мозга, а также пре- и постганглионарными эфферентными нейронами, и внутренний, который также состоит из чувствительного и эффекторного, а иногда и вставочного нейронов (Armour J.A., 1991). Внутрисердечные нейрональные цепи широко коммутируются в пределах как одного, так и нескольких ганглиев, часто проецируя свои аксоны в структуры сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга (Armour J.A. et al., 1998). Афферентные нейроны внутригрудной автономной системы получают сигналы от сенсорных нейритов, расположенных не только в сердце, но и в крупных сосудах, и в легочной ткани (Armour J.A., 1994).

Разнообразные внутригрудные рефлексy регулируют деятельность сердца от сокращения к сокращению, даже когда внутригрудная автономная система отключается от центральных нейронов (Ardell J.L. et al., 1991). Ряд химических веществ влияют на афферентные нейроны как внутрисердечной, так и внешней рефлекторных автономных цепей. Это  $\alpha$ - и  $\beta$ -агонисты, ацетилхолин, мускариновые агонисты, доноры оксида азота, аминокислоты, пептиды, пуринергические агенты (Armour J.A., 1994) и гидроксильные радикалы (Thompson G.W., Horackova M., Armour J.A., 1998). Тормозные синапсы во внутригрудной автономной системе сердца подавляют внутригрудные рефлексy и влияние центральных нейронов (Armour J.A., 1991).

Циркулирующие катехоламины также влияют на внутрисердечные автономные нейроны, что отражено на рисунке 2 в нижнем правом углу.

Таким образом, внутригрудная автономная система, действуя как переключатель с несколькими внутренними циклами управления и обратной связью, модулирует функции сердца во время каждого сердечного цикла, тесно взаимодействуя с центральными автономными рефлексами (см. рис. 2), оказывая существенное влияние на ЧСС и силу сокращений (Armour J.A., 1988).



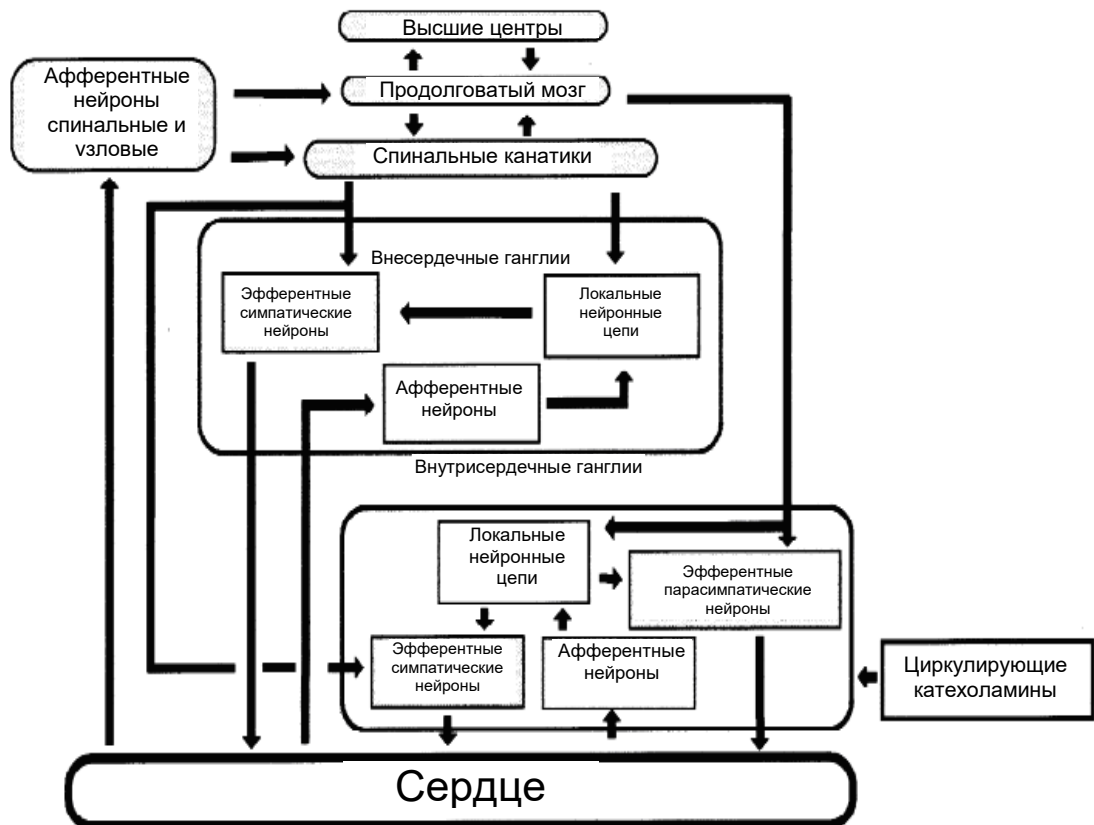


Рисунок 2 – Схематическое изображение типов нейронов и связей между ними, предположительно существующих в периферической сердечной нервной системе

Внутрисердечные нейроны изменяются при ишемии миокарда двумя способами: прямым и косвенным. Временная коронарная окклюзия непосредственно влияет на функцию собственно сердечных нейронов (Huang M.H. et al., 1993).

Это обусловлено снижением выработки энергетического субстрата. Кроме того, увеличение концентрации недоокисленных продуктов, таких как свободные радикалы (Thompson G.W., Horackova M., Armour J.A., 1998) и пуринергические агенты (Huang M.H. et al., 1995), также влияет на аfferентные нервные волокна. Внутрисердечные нейроны страдают от гипоксии, как и кардиомиоциты. Ишемия снижает способность внутрисердечных нейронов реагировать на сенсорные сигналы (Armour J.A., Hopkins D.A., 1990). Метаболиты, накапливающиеся на месте, также прямо влияют на тела и дендриты нейронов.

Между тем, химическое окружение сенсорных нейритов меняется при хронической ишемии. На сенсорные нейриты могут влиять локально освобожденный аденозин, АТФ, свободные радикалы и пептиды (Huang M.H. et al., 1996). Таким образом, ишемия миокарда изменяет функцию внутригрудных и центральных сердечных афферентных нейронов и косвенным образом, за счет накопления биологически активных веществ, – в тканях миокарда и в перикардиальной жидкости.

Ранее считалось, что при трансмуральном инфаркте миокарда функция нервов страдает из-за нарушения трофики аксонов (Barber M.J. et al., 1983). Однако сердечные нервы хорошо кровоснабжаются, питание многих из них осуществляется из экстракардиальных артерий (Janes R.D., Johnstone D.E., Armour J.A., 1987), вследствие чего кровоснабжение нервов при инфаркте миокарда зачастую не страдает, даже когда кардиомиоциты гибнут от ишемии, что было доказано экспериментально на собаках.

В опытах на животных было показано, что ишемическое раздражение сенсорных нейритов вызывает различные сердечно-сосудистые рефлексы (Neely В.Н., Hageman G.R., 1990). Активация чувствительных нейронов при ишемии приводит к модификации симпатических постганглионарных эфферентных нейронов, иннервирующих различные сосудистые регионы (Huang M.H. et al., 1993) и сердце. При этом локальная ишемия рефлекторно активизирует симпатические эфферентные нейроны и неишемизированного миокарда, при одновременном снижении симпатических влияний в зоне ишемии (Neely В.Н., Hageman G.R., 1990).

Активация аденозином афферентных нейронов узловых ганглиев или достаточного количества собственно сердечных нейронов, проецирующих аксоны к нейронам продолговатого мозга, может приводить к рефлекторной брадикардии (Huang M.H. et al., 1993; Katchanov G. et al., 1997). В противоположность этому, возбуждение аденозином нейронов спинальных ганглиев приводит к рефлекторной активации симпатических эфферентных нейронов, иннервирующих сосуды (Malliani A., 1982; Smith M.L., Thames M.D., 1994) и сердце (Armour J.A., 1976). Эти

так называемые симпатические рефлексy могут иметь либо региональную специфику (Neely В.Н., Hageman G.R., 1990), либо носить глобальный характер (Huang М.Н. et al., 1993).

Рефлекторная активация сердечных парасимпатических и симпатических эфферентных нейронов сердца может происходить одновременно при возбуждении достаточного количества чувствительных к ишемии афферентных нейронов узловых и спинномозговых ганглиев (Armour J.A., 1976).

Данные, полученные в опытах на животных, получали неоднократное клиническое подтверждение. Так, в работе М.Е. Hussain с соавт. (1992) было выявлено снижение барорефлекторной брадикардии. В более поздних работах было показано, что с химическим раздражением чувствительных нервных окончаний миокарда связано и возникновение болевых ощущений во время приступа стенокардии, основным непосредственным нейротрансмиттером которых является аденозин, а проводниками – нейроны спинальных ганглиев (Huang М.Н. et al., 1995).

Другое следствие ишемии миокарда – аритмия. В генез нарушений сердечного ритма может быть вовлечена как внешняя, так и внутрисердечная автономная нервная система (Cardinal R. et al., 1992; Oppenheimer S.M., Hopkins D.A., 1994). Сочетание симпатикотонии с ишемией обуславливает неблагоприятные последствия электрической нестабильности, когда активация сравнительно небольшой популяции собственно сердечных нейронов аппликацией агонистов  $\alpha$ - или  $\beta$ -рецепторов у анестезированных собак (Huang М.Н., Wolf S.G., Armour J.A., 1994), эндотелина I (Armour J.A., 1996) или ангиотензина II (Horackova M., Armour J.A., 1997) вызывали жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Таким образом, независимо от модулятора автономная нервная система сердца играет важную роль в развитии нарушений сердечного ритма при ишемии.

### **1.3.3. Сердечная недостаточность и нарушения автономного контроля**

Конечным этапом почти всех сердечно-сосудистых заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая, с одной стороны, приводит к разного рода автономной дисфункции, а с другой – отчасти является ее следствием (Floras J.S., 1993).

Недавние исследования выявили афферентные, центральные и эфферентные симпатикоактивирующие механизмы, часто селективные, а не генерализованные изменения в вегетативной регуляции в дебюте ХСН, сопровождающиеся снижением вариабельности сердечного ритма (Binkley P.F. et al., 1991).

ХСН при систолической дисфункции левого желудочка рассматривается как причина симпатической активации, которая возникает вследствие рефлекторного ответа на изменения центральной и периферической гемодинамики. Но этот эффект, положительный для улучшения перфузии тканей, в конечном счете приводит к неблагоприятным гемодинамическим сдвигам, прогрессированию расстройств гемодинамики и снижению выживаемости (Cohn J.N. et al., 1984; Kaye D.M. et al., 1995).

Помимо рефлекторного увеличения тонуса симпатического отдела ЦНС, неконтролируемая активация САС может быть связана с нарушением функции механорецепторов. Неоднократно было показано, что независимо от этиологии при ХСН явно уменьшается функция артериального барорефлекса (Ferguson D.W. et al., 1992), что имеет отрицательное прогностическое значение (La Rovere M.T. et al., 2009). В ряде работ установлено, что модулирующая функция артериального барорефлекса мышечной симпатической нервной активности (МСНА) в моделях на животных, а также у человека, сохранена или мало отличается от контроля (Ando S. et al., 1997; Watson A.M. et al., 2007). С другой стороны, часто наблюдается снижение эфферентной нейрогенной реактивности сердца, что связывается с нарушением преганглионарных нейронов блуждающего нерва и повышением концентрации циркулирующего норадреналина (Dunlap M.E. et al., 2003). Таким образом, одним из механизмов умеренного подавления функции артериального барорефлекса может быть нарушение в афферентном звене, которое меньше

активируется в ответ на снижение растяжения зон высокого давления при уменьшении систолического и пульсового давления.

Кардиопульмональный барорефлекс, который подавляет активность симпатической нервной системы при стимуляции механорецепторов в ответ на повышение давления заполнения камер сердца или в ответ на увеличение инотропной функции при отсутствии нагрузки, в отличие от артериального барорефлекса, у больных ХСН был ослаблен (Dibner-Dunlap M.E. et al., 1996). В связи с этим исследователи пришли к выводу, что основным регуляторным отклонением у человека при ХСН является нарушение кардиопульмонального барорефлекса.

Более того, увеличение давления наполнения сердечных камер может рефлекторно стимулировать, помимо афферентных окончаний блуждающих нервов, и симпатические чувствительные окончания, приводя к парадоксальному повышению симпатического тонуса (Wang W., Schultz H.D., Ma R., 2001; Malliani A., Montano N., 2002). По мнению I.H. Zucker с соавт. (1997), наблюдается центральное усиление сердечного симпатического афферентного рефлекса под воздействием повышения концентрации ангиотензина II (Ma R., Zucker I.H., Wang W., 1997).

Подобные результаты были обнаружены и в клинике. Так, M. Volpe с соавт. (1991) обнаружили вазоконстрикцию в предплечье в ответ на инфузию физиологического раствора при мягкой ХСН, но не в контрольной группе (Volpe M. et al., 1991).

В исследовании G.E. Newton и J.D. Parker (1996) у пациентов с нарушением систолической функции было обнаружено недостаточное рефлекторное увеличение сердечного спилловера норадреналина в ответ на инфузию нитропруссид натрия (Newton G.E., Parker J.D., 1996), а в работе E.R. Azevedo с соавт. (2000) – при снижении давления в предсердии в ходе субгипотензивного снижения венозного возврата в камере отрицательного давления (Azevedo E.R. et al., 2000). Причины этого не совсем понятны и чаще всего объясняются афферентной недостаточностью, в связи с кардиомегалией и нарушением

диастолической функции миокарда. Кроме того, реакция на венозный возврат может снижаться после инфаркта миокарда (Krieger E.M. et al., 2007).

Кроме собственно сердечных рефлексов, у больных ХСН нарушается модулирующее воздействие на сердечно-сосудистый центр со стороны легочных рефлексов. В норме возбуждение легочных рецепторов растяжения, возникающее во время дыхательных движений, приводит к уменьшению МСНА, тогда как у больных с ХСН торможение активности симпатического нерва ослабляется (Floras J.S., 1993). Этот механизм при ХСН не исчезает полностью, но требует большей задержки дыхания и соответственно большего объема вдоха, чем у здоровых (Goso Y. et al., 2001). В связи с этим у пациентов с низким дыхательным объемом и одышкой обнаруживают повышенную МСНА (Naughton M.T. et al., 1998). Быстро адаптирующиеся вагусные сенсорные рецепторы, расположенные в дыхательных путях, реагируют на дыхательные движения, а также на увеличение давления в левом предсердии и на повышение объема внесосудистой жидкости в легких (Kappagoda S.T., Ravi K., 2006).

Нарушение функции механо- и легочного рефлексов, которое часто наблюдается в дебюте этого состояния, приводит к снижению вагусного контроля и ослабляет рефлекторную модуляцию сердечно-сосудистого центра.

В дополнение к упомянутым рефлексам, в симпатическую активацию больных ХСН вносят вклад и артериальные хеморецепторы (Schultz H.D., Li Y.L., Ding Y., 2007). Даже у здоровых людей кратковременное воздействие гипоксии вызывает устойчивый рост МСНА, сохраняющийся долгое время после реоксигенации (Xie A. et al., 2001). Однако у пациентов с ХСН чувствительность периферических хеморецепторов к гипоксии возрастает (Giannoni A. et al., 2008), хотя истинная распространенность этого феномена остается не вполне понятной (Andreas S. et al., 2003).

Определенный вклад в увеличение нейрогормональной нагрузки вносят и такие дополнительные факторы, как механорефлексы скелетных мышц. К ним относятся: 1) симпатоактиваторный рефлекс, стимулируемый аденозином, при участии ангиотензина (АТ1 рецептор) как нейронного посредника (Notarius C.F. et

al., 2001, 2) увеличение местного венозного давления (Chen X., Rahman M.A., Floras J.S., 1995), 3) метабоорефлекс – активация САС на изотоническую и изометрическую нагрузку (Notarius C.F. et al., 2001), которая активируется у больных ХСН при меньшем усилии.

Застойные явления в почках также могут способствовать увеличению симпатического тонуса, в особенности у пациентов с уремией (Hausberg M. et al., 2002).

То же справедливо и в отношении нарушений дыхания во время сна. В фазу быстрого сна симпатическая активность, АД и ЧСС обычно снижаются (Arzt M. et al., 2006), в то время как деятельность блуждающего нерва и влияние артериального барорефлекса на ритм увеличиваются. При обструктивном (СОАС) и центральном апноэ (СЦАС) из-за отключения легочных рецепторов растяжения и стимуляции периферических и центральных хеморецепторов гипоксией и гиперкапнией во время остановки дыхания во сне наблюдается выраженное увеличение МСНА (Somers V.K. et al., 1995). Это возбуждение САС дополняет любую рефлекторную реакцию на деактивацию механорецепторов при системной гипотензии и снижении сердечного выброса. Усилия на вдохе для преодоления коллапса верхних дыхательных путей приводят к экстремальному колебанию отрицательного внутригрудного давления, резко увеличивают постнагрузку на левый желудочек. Поскольку из-за сердечной недостаточности левый желудочек более чувствителен к увеличению постнагрузки, обструкция вызывает резкое падение ударного объема и диастолического АД, что в сочетании с деактивацией артериальных барорецепторов приводит к рефлекторному увеличению МСНА, чем у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (Bradley T.D. et al., 2003). Симпатическое возбуждение сохраняется после пробуждения (Somers V.K. et al., 1995).

Активность симпатической нервной системы у больных с ИБС возрастает так же, как у пациентов с ожирением или артериальной гипертензией (Grassi G. et al., 2003). Ишемия и инфаркт миокарда могут оказывать острые или хронические воздействия на симпатическую нервную систему, уровень активации которой не

зависит от степени систолической дисфункции (Minisi A.J., Thames M.D., 1989; Zipes D.P., 1990). У больных с сохранной фракцией выброса даже через 6 месяцев после инфаркта миокарда МСНА выше, чем у больных ИБС или у здоровых добровольцев (Graham L.N. et al., 2002). Пациенты с ИБС имеют более высокую концентрацию НА плазмы, чем больные с дилатационной кардиомиопатией (Deng M.C. et al., 1997).

Центральная нервная система активно участвует в изменении вегетативного баланса у больных ХСН (Leenen F.H., 2007). Ключевую роль в этом играют центральные АТ1-рецептор-опосредованные механизмы из-за увеличения ангиотензина II в мозговых структурах и экспрессии генов рецепторов в рostrальном вентролатеральном ядре продолговатого мозга. Они, в свою очередь, увеличивают активность NADPH-оксидазы с последующей генерацией активных форм кислорода и снижением локального синтеза нейронного оксида азота, который оказывает симпато-ингибиторное действие через ряд структур ствола мозга (Zucker I.H., 2006).

Повышение влияния ангиотензина II в центральных ядрах инициирует положительную обратную связь, генерируя активные формы кислорода, которые повышают возбудимость нейронов путем модуляции функции ионных каналов. Наблюдаемые события часто объясняются увеличением некоей установочной точки для симпатических влияний вследствие повышения центрального сердечно-сосудистого рефлекса (Ma R., Zucker I.H., Wang W., 1999). В ответ на активацию САС увеличивается активность и РААС, которая вторично подавляет артериальный барорефлекс посредством периферических и центральных механизмов, демонстрируя типичный пример положительной обратной связи (Reid I.A., 1992; Zucker I.H., 2002). Подтверждением тому могут быть опыты на собаках без ХСН, у которых центральное введение ангиотензина II усиливало симпато-симпатический рефлекс, а периферическое – приводило к дисфункции барорефлекса (Ma R., Schultz H.D., Wang W., 1999; Lohmeier T. et al., 2005). Сходный эффект может наблюдаться и при воздействии на центральную цитокиновую систему (Kang Y.-M. et al., 2006).



Прогрессирование ХСН также увеличивает вентиляционный и симпатический ответ на гиперкапническую стимуляцию центральных хеморецепторов (Ueno H. et al., 2004), тогда как дыхательная симпатоингибиция ослабляется.

Помимо увеличения общего спилловера норадреналина, спилловера норадреналина в почках и активности мышечного симпатического нерва (Rundqvist B. et al., 1997), у больных с ХСН часто обнаруживается и селективное увеличение спилловера норадреналина сердцем (Rundqvist B. et al., 1997).

В настоящее время признается, что для ХСН характерны:

1) органоспецифическая, а не общая симпатическая активация, которая часто не зависит от систолической функции левого желудочка;

2) регуляция мышечной симпатической нервной активности (МСНА) артериальным барорефлексом сохранена, тогда как ослаблена модуляция МСНА кардиопульмональным барорефлексом;

3) имеются существенные индивидуальные различия, связанные с наличием других симпатоактиваторных механизмов, в том числе сопутствующего апноэ, ишемии миокарда, ожирения и рефлексов с работающих мышц.

Таким образом, симпатическая активация в условиях нарушенной систолической функции отражает баланс между компенсаторной реакцией на нарушение систолической функции и сопутствующие возбуждающие стимулы, с одной стороны, и барорефлекторными влияниями – с другой, результатом чего могут быть адренергические ответы, превышающие гомеостатические требования, переходя на более высокие установочные значения (Floras J.S., 2009). J.S. Floras (2009) объяснил тонкое взаимодействие компенсаторных механизмов в условиях нарушения сократительной функции сердца с помощью оригинальной модели. Она объединяет в себе следующие принципиальные черты, описывающие как общие, так и частные закономерности, и предполагает, что у больных с ХСН имеются следующие особенности автономной регуляции кровообращения.

1) Нарушается вагусная регуляция ритма сердца в связи с дисфункцией артериального барорефлекса.

2) Артериальная барорефлекторная регуляция МСНА на изменения диастолического АД сохраняется, как и способность модулировать общую симпатическую активность, которая растет в ответ на уменьшение пульсового растяжения артериальных механорецепторов.

3) Персистирует интенсивное симпатическое возбуждение, опосредованное легочными механорецепторами.

4) Барорецепторная тормозная регуляция МСНА с рецепторов растяжения желудочков ослабляется.

5) Повышается симпато-симпатический активаторный рефлекс в ответ на повышение давления заполнения, который может увеличить спилловер норадреналина сердцем на ранних стадиях ХСН, стимулируя сердечный выброс.

Если прогрессирование ХСН происходит медленно или ударный объем относительно нормальный, то поддержание АД может обеспечиваться за счет увеличения конечного диастолического объема левого желудочка, а не давления заполнения полостей. Активация механорецепторов желудочков рефлекторно поддерживает норадреналин плазмы и почек, а также МСНА в пределах нормы.

Повышение давления заполнения полостей сердца для поддержания ударного объема и системного артериального давления приводит к активации симпато-симпатических рефлексов, нарушает модуляцию ритма посредством артериального барорефлекса (Malliani A., Montano N., 2002). Однако растяжение предсердий сопровождается снижением высокочастотной составляющей спектра ВСР (Horner S.M. et al., 1996). При этом парасимпатический тонус снижается из-за влияний, реализуемых на афферентном, центральном и ганглионарном уровнях (Dunlap M.E. et al., 2003), в результате чего ослабевает сдерживающее влияние ацетилхолина на высвобождение норадреналина в сердце.

Если ударный объем недостаточен для поддержания системного АД, ЧСС будет увеличиваться из-за деактивации артериального барорефлекса. Выраженное начальное повреждение, такое как инфаркт миокарда, вызывает резкое снижение сердечного выброса и АД, деактивирует артериальные барорецепторы, что приводит к немедленной активации САС и РААС, и к рефлекторному снижению

тонуса блуждающего нерва. Параллельно увеличению афферентных влияний механорецепторов и периферического ангиотензина, альдостерона и цитокинов могут активироваться центральные симпатические механизмы (Leenen F.H., 2007). Отек легких и изменения механики дыхания будут и дальше повышать активность симпатической нервной системы (Naughton M.T. et al., 1998).

Вместе с тем по-прежнему остается не ясным, почему МСНА у многих пациентов с тяжелой систолической дисфункцией сопоставима с ее величиной у здоровых (Notarius C.F., Atchison D.J., Floras J.S., 2001). Кроме того, установлено, что снижение фракции выброса левого желудочка не коррелирует с МСНА (Roveda F. et al., 2003). При этом часто симпатическая активация присутствует только тогда, когда имеются клинические проявления ХСН, такие как нарушение толерантности к физической нагрузке (Notarius C.F. et al., 1999), или у пациентов с ишемической болезнью сердца (Notarius C.F. et al., 2007).

Возможно, эти противоречия объясняется самостоятельным значением возбуждающих стимулов, связанных с наличием апноэ, ишемии миокарда, ожирения, а также неадекватной центральной интеграции автономного контроля в сочетании с извращением эфферентной реактивности, которые влекут за собой перенастройку установочной точки. В конце концов, уровень симпатических влияний начинает значительно превышать значения, необходимые для поддержания стабильной гемодинамики. Именно это состояние и является неконтролируемой нейрогуморальной активацией, которая определяет плохой прогноз при ХСН.

Современная терапия ХСН должна быть основана на стратегии, учитывающей необходимость нейрогуморальной коррекции, которая в той или иной степени обуславливается применением  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов АРА, альдостерона и дигоксина. Использование этих средств не только улучшает самочувствие больных, но и положительно влияет на прогноз.

Кроме того, становится понятной позитивная роль и диуретиков, которые, уменьшая застойные явления, способствуют снижению уровня норадреналина плазмы (Johnson W. et al., 2002) и снижают риск смерти (Faris R. et al., 2006). В

дополнение следует отметить, что адекватная терапия, направленная на коррекцию ишемии миокарда, ожирения, детренированности, уремии или СОАС, также достоверно улучшает прогноз (Radaelli A. et al., 1996; Tkacova R. et al., 2000; Roveda F. et al., 2003; Usui K. et al., 2005). Таким образом, все перечисленные воздействия потенциально улучшают нейрогенный контроль кровообращения.

### **1.3.4. Другие факторы автономной дисфункции**

#### **1.3.4.1. Выраженная асимметричная гипертрофия миокарда и автономная дисфункция**

Помимо приведенных выше факторов нарушения автономного контроля, у больных в процессе сердечно-сосудистого континуума могут наблюдаться и другие состояния, ассоциирующиеся с особыми формами автономного дисбаланса. Сама по себе гипертрофия миокарда у больных ГБ может привести к автономной дисфункции, проявляющейся повышением активности САС (Greenwood J.P. et al., 2001), а также изменением функции КПБР (de Andrade T.U. et al., 2008). Вместе с тем у ряда пациентов ГБ иногда наблюдается выраженная, часто асимметричная гипертрофия миокарда, которая может сопровождаться нарушением структуры систолы за счет обструкции выходного тракта левого желудочка и движения передней створки митрального клапана вперед во время систолы (Dimitrow P.P. et al., 1998).

Более того, в чаще всего сочетание значительной асимметричной гипертрофии у пациента с нетяжелой ГБ трактуется как ГКМП, хотя это противоречит общепринятому определению этого заболевания. До настоящего времени вопрос о том, является ли выраженная гипертрофия миокарда с признаками асимметрии у пациентов с повышенным артериальным давлением проявлением самостоятельного заболевания, остается открытым. Может ли эта комбинация быть необычным вариантом гипертонического поражения органа-мишени или это необходимо расценивать как сочетанную патологию. Вместе с тем, особенности автономного контроля у больных ГБ и ГКМП имеют существенные

отличия. Так, у пациентов с ГКМП имеется склонность к выраженному снижению АД, вплоть до развития синкопальных состояний на фоне и после физической нагрузки. Считается, что данный феномен обусловлен парадоксальной активацией С-волокон миокарда, раздражение которых и приводит рефлекторному падению сосудистого тонуса (Frenneaux M.P., 1990). На рефлекторный характер обмороков указывает сочетание вазопрессорного компонента с брадикардией, что может проявляться снижением или реверсией кардиопульмонального барорефлекса (Gilligan D.M. et al., 1992). В работе H.L. Thomson, M. Frenneaux (Thomson H.L. et al., 1998) у пациентов с ГКМП отмечено снижение вазомоторного компонента КПБР. В своем исследовании H.L. Thaman с соавт. (Thaman R. et al., 2005) выявили инверсию вазомоторного ответа у 40% пациентов в ответ на деактивацию рецепторов с зон низкого давления.

При оценке ВСР у больных ГКМП выявлено преобладание высокочастотного (Bittencourt M.I. et al., 2005) и снижение низкочастотного компонента ВСР (Limdruno U. et al., 1998).

Как было показано выше у пациентов с ГБ, наблюдаются совершенно иные черты автономного контроля кровообращения. Так для больных с этим заболеванием характерна активация симпато-адреналовых реакций, которое при изучении ВСР проявляется характерным приростом симпато-вагального соотношения (Julius S., Majahalme S., 2000) и увеличением продукции метанефринов (Takahashi H., 2008). Кроме того, при ГБ наблюдается отчетливое снижение артериального барорефлекса и нарушение контроля реабсорбции натрия и воды, а также сосудистого тонуса (Hončíková N., Fišer B., 2008; De Andrade T.U. et al., 2008). Учитывая вышесказанное, у больных ГБ с выраженной асимметричной ГЛЖ можно ожидать сочетание описываемых отклонений.

#### **1.3.4.2. Сахарный диабет и сердечно-сосудистая автономная нейропатия**

Сердечно-сосудистая автономная нейропатия является достаточно частым осложнением сахарного диабета и в зависимости от обследуемого контингента ее

частота колеблется, по данным разных авторов, от 17 до 90% (Young M. et al., 1993; Scheen A., 1998; Tentolouris N. et al., 2001; Sibal L. et al., 2006).

В 70-ые годы D. Ewing впервые выявил взаимосвязь кардиоваскулярной автономной нейропатии с повышением уровня смертности при диабете (Ewing D., Campbell I., Clark B., 1976; Ewing D., Campbell I., Clark B., 1980). В последующем данные были многократно продемонстрированы у больных с сахарным диабетом, как первого, так и второго типа (Jermendy G. et al., 1991; Wang S. et al., 1996; Green D. et al., 1999; Ziegler D., 2001; Philips J., Marchand M., Scheen A., 2005; Vinik A., Erbas T., 2006). Вместе с тем, несмотря на то что кардиальная автономная нейропатия является важнейшим фактором риска смерти, конкретные механизмы ее наступления не изучены (Ziegler D. et al., 1994).

Кардиоваскулярная автономная нейропатия остается редко диагностируемым хроническим осложнением сахарного диабета. Это обусловлено поздним появлением клинических признаков и отсутствием стандартизированных и доступных методов ее диагностики (Ziegler D., 1994; Ziegler D. et al., 1992). Частота выявления кардиоваскулярной автономной нейропатии при инструментальном обследовании колеблется от 5 до 63%, в зависимости от набора тестов и обследуемого контингента (Barkai L., Madacsy L., 1995; Valency P. et al., 1997; Stella P. et al., 2000; Duvnjak L. et al., 2001; Kempler P. et al., 2001).

К клиническим эквивалентам КАН традиционно относят тахикардию в покое, ригидный ритм сердца. Реже встречается ортостатическая недостаточность и снижение толерантности к физическим нагрузкам. Бессимптомный характер ишемии миокарда, включая безболевого инфаркта миокарда и развитие диабетической кардиомиопатии, проявляющейся сердечной недостаточностью, также относят к проявлениям автономной дисфункции (Scognamiglio R. et al., 1998). Еще одним проявлением КАН является лабильность гемодинамики во время операции (Maser R., Lenhard M., 2005). Большинство этих синдромов имеют неспецифический характер, например, тахикардия в покое или снижение толерантности к физической нагрузке, а некоторые встречаются лишь при тяжелых расстройствах автономной регуляции, когда коррекция малоэффективна или

невозможна. В отдельных работах указывается, что в генезе таких осложнений, как синдром диабетической стопы, может также лежать нарушение автономного контроля (Schramm J.C. et al., 2006; Chao CY, Cheing GL., 2009). Однако факт взаимосвязи этих двух осложнений не является общепризнанным и не учитывается в выборе лечебной стратегии.

В связи с невысокой специфичностью клинических проявлений диабетической кардиоваскулярная автономной нейропатии, в согласованных клинических рекомендациях, принятых в 2011 году в Торонто (Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al., 2011), предписывается определять наличие КАН лишь на основе инструментального исследования автономной регуляции. Причем исследования той или иной функции автономной регуляции должны включать, по возможности, дублирующие методы.

Основоположником инструментального исследования КАН по праву считается D.J. Ewing, который в 70-х годах прошлого века предложил набор тестов для диагностики КАН, впоследствии ставший классикой (Ewing D.J., 1978). По его мнению, изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (E:I), маневр Вальсальвы (индекс Вальсальвы) и тест 30:15 отражают функцию блуждающего нерва, а пассивная ортостатическая и динамометрическая пробы – состояние симпатической нервной системы (Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke V.F., 1980). Впоследствии в этот набор тестов были добавлены ВСР, артериальный барорефлекс, холодовая вазоконстрикторная проба и некоторые другие. Однако до настоящего времени актуальными являются принципы инструментальной диагностики диабетической КАН, утвержденные на конференции диабетической нейропатии, проходившей 1988 в Сан-Антонио.

Вместе с тем, в настоящее время имеется ряд трудностей в диагностике КАН, наиболее существенная из которых обусловлена частым выявлением сопутствующих заболеваний. Обычно у пациента, помимо нарушения углеводного обмена, наблюдаются ожирение, артериальная гипертензия, могут сопутствовать ИБС, СОАС, нарушения ритма, затрудняющие диагностику хронотропной дисфункции, и, наконец, хроническая сердечная недостаточность. В связи с этим

решить, какое нарушение автономной регуляции обусловлено диабетом, а какое связано, например, с перенесенным инфарктом миокарда или ХСН, бывает крайне сложно. Учитывая отличие в прогностическом значении различных нарушений автономной регуляции и в методах их коррекции, представляется крайне важными не только качественная диагностика наличия или отсутствия КАН, но и правильная интерпретация количественных характеристик афферентной, центральной и эфферентной дисфункции. Другими словами, на продвинутых и поздних этапах сердечно-сосудистого континуума чаще всего наблюдается комбинированное поражение автономной нервной системы. Для правильного определения лечебной стратегии крайне важно определить, воздействие каких патогенетических факторов на автономную регуляцию имеется у конкретного больного. Именно необходимость внедрения такого патогенетического подхода к диагностике автономной дисфункции на разных этапах сердечно-сосудистого континуума и обуславливает необходимость исследования в данном направлении.

Адекватная комбинация методов регистрации и нагрузочных тестов дает возможность отдельно исследовать как потенциал эфферентного кардиохронотропного ответа с изучением реактивности блуждающего и симпатического нервов, так и потенциал симпатической вазомоторной реактивности, а также кардиохронотропный и вазомоторный компоненты рефлексов с зон высокого и низкого давления. Вместе с оценкой реакции гемодинамики в ответ на такие интегральные нагрузочные тесты, как пассивный ортостаз, динамическую и статическую физическую нагрузку, этот анатомо-физиологический подход позволяет определить индивидуальный «профиль» автономной регуляции даже при сочетанной патологии.

Оценка «профиля» автономной регуляции может быть полезна не только для оценки прогноза, но и для изучения патогенеза заболевания, а также использоваться в качестве дифференциально-диагностического теста, – например, при первичной и вторичной гипертрофии миокарда, артериальной гипертензии, коронарогенной и некоронарогенной сердечной недостаточности.



### 1.3.5. Клиническо-патогенетические проявления автономной дисфункции

Нарушения автономной регуляции могут проявляться различными гемодинамическими расстройствами, связанными с неадекватностью кровообращения и вариабельностью артериального давления. Хорошо известны такие проявления активации САС, как тахикардия и артериальная гипертензия. При этом менее заметны, но не менее значимы эффекты симпатической активации, связанные с повышением тонуса симпатического почечного нерва, усиливающего реабсорбцию натрия. Также большую роль играют механизмы, изменяющие водно-электролитный баланс опосредованно через активацию РААС (Veston L.J., Shatat I.F., Flynn J.T., 2012). Основными результирующими данного процесса являются повышение АД и задержка жидкости в тканях. Это обстоятельство является определяющим для прогрессирования и ангинозного синдрома, и проявлений сердечной недостаточности (Gnanaraj F.J. et al., 2013). Кроме того, с активацией САС ассоциируется и прогрессирование гипертрофии миокарда левого желудочка (Burns J. et al., 2012).

Одним из проявлений снижения вагусного контроля сердца, помимо склонности к тахисистолии, является повышение риска развития жизнеопасных аритмий (Schwartz P.J., Zipes D.P., 2000).

Нарушение функции артериального барорефлекса способствует прогрессированию артериальной гипертензии, повышению лабильности артериального давления, ослаблению вагусного контроля сердца (Fagius J. et al., 1985; Timmers H.J., Wieling W., Karemaker J.M., 2004).

Рефлексы с полостей сердца часто активируются при поражении правой коронарной артерии и проявляются возникновением брадикардии и гипотонии (Koren G. et al., 1986; Emre A. et al., 1999; Kinsella S.M., Tuckey J.P., 2001).

Кроме того, дисфункция КПБР может частично обуславливать нарушение контроля симпатической активности мышечного нерва и реакции на ортостатическую нагрузку (Notarius C.F., Morris B.L., Floras J.S., 2009).

У больных с СОАС наблюдается нарушение барорефлекторной регуляции, которое, с одной стороны, связано с ухудшением контроля АД, проявляющегося злокачественной и/или резистентной артериальной гипертензией, а с другой – повышением риска сердечно-сосудистой смерти (Narkiewicz К., Pesek С.А., Kato М., 1998; Sarafidis Р.А., Bakris G.L., 2008).

Однако в настоящее время нет данных о характере автономной дисфункции, обуславливающей нарушение циркадного ритма артериального давления. Это требует оценки состояния автономного контроля кровообращения у больных с неадекватным снижением АД на фоне полноценной медикаментозной терапии.

Таким образом, несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению автономной регуляции у больных с сердечно-сосудистой патологией, нет обобщенного взгляда на проблему трансформации автономной дисфункции в ходе сердечно-сосудистого континуума, охватывающего как характер автономных расстройств, так и ее клиническую значимость по мере прогрессирования.

Отсутствие целостного представления об закономерностях прогрессирующих изменений автономной регуляции и возможной обратимости дисфункции послужило основанием для проведения настоящего исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Группы обследованных добровольцев

Всего в исследовании включено 493 человека, которые проходили обследование в условиях амбулаторного визита и стационарного пребывания в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» и факультетской терапии ПСПБГМУ в период с 2002 по 2012 год.

В контрольную группу включались добровольцы без очевидных признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Патология исключалась на основании данных анамнеза, физикального обследования и данных скрининговых исследований, включающих манометрию и ЭКГ. Всего в эту группу было включено 153 человека, возраст от 16 до 72 лет (в среднем  $30,6 \pm 12,2$  года;  $M \pm \sigma$ ).

Большей части добровольцев проводилось анкетирование, включавшее вопросы о состоянии здоровья родственников первой линии родства: родителей, братьев, сестер. По результатам анкетирования были выявлены лица с неотягощенной и отягощенной наследственностью. У ряда пациентов сведения о наследственности были неполными. Эти лица были отнесены к группе с неопределенной наследственностью. Данные о добровольцах из разных групп приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика здоровых добровольцев с отягощенной и неотягощенной наследственностью

Показатель	Неотягощенная наследственность (n=50)	Отягощенная наследственность (n=50)	p
Средний возраст, годы	34,3±15,4	27.1±8.6	<0,05
Возраст мин.-мах, годы	16-72	16-49	–
Соотношение мужчины/женщины	0,38	0,36	>0,05

Масса тела, кг	64,7±12,6	63,2±11,9	>0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,2±3,4	22,1±3,4	>0,05

Как видно из таблицы 1, добровольцы отличались по возрасту, однако были сопоставимы по половому составу (в обеих группах женщин было больше), массе и индексу массы тела. Отличия по возрасту, очевидно, были обусловлены редкой встречаемостью добровольцев старше 49 лет с нормальным уровнем АД в группе с отягощенной наследственностью.

Отдельно анализировалась группа с избытком массы тела и ожирением. В эту группу включено всего 27 человек, средний возраст которых составил 35,3±11,5 года, а индекс массы тела 27,6±2,6 кг/м<sup>2</sup>.

## 2.2. Группы обследованных пациентов

Всего обследовано и включено в основные группы 340 пациентов в возрасте от 17 до 85 лет с патологией системы кровообращения. Из общего числа пациентов были выделены группы пациентов характеризующихся разным набором патологических состояний, характерных для различных этапов сердечно-сосудистого континуума, выделенных на основании классификации стадийности гипертонической болезни. Отдельно анализировались пациенты с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью.

### 2.2.1. Пациенты с гипертонической болезнью без поражения органов-мишеней

В группу пациентов ГБ I ст. включено 56 человек без поражения органов-мишеней, в возрасте 31,4±10,7 года. Длительность заболевания в среднем составляла 2,2±3,4 года.

Пациенты были сопоставимы по возрасту с общей группой контроля, (30,6±12,2 года),  $p > 0,05$ , но при этом индекс массы тела у пациентов с артериальной

гипертензией был выше:  $24,3 \pm 3,2$  и  $22,1 \pm 3,5$ ,  $p < 0,005$ . Женщин было обследовано больше. Соотношение мужчины/женщины составило 0,47, что не отличалось от группы контроля (количество в анализе ГТ I ст. и здоровых 56 и 150 человек).

### **2.2.2. Пациенты с гипертонической болезнью с поражением органов-мишеней, но без клинико-инструментальных признаков ишемической болезни сердца**

В группу пациентов ГБ II ст. включены больные, у которых были выявлены признаки поражения органов мишеней, однако отсутствовали ассоциированные клинические состояния. Всего было обследовано 120 пациентов, в возрасте  $54,1 \pm 12,2$  года. Средней продолжительность заболевания –  $17,3 \pm 12,4$  года. Индекс массы тела в этой группе равнялся  $28,0 \pm 5,7$ , что было больше чем в группе контроля и у больных с ГБ I ст.,  $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно. В этой группе было обследовано больше мужчин, и соотношение мужчины/женщины составило 1,13, что было больше этого показателя (0,72), чем в группе контроля, нормализованной по возрасту ( $p < 0,05$ ).

### **2.2.3. Пациенты с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца**

В группу больных ГБ III ст., ИБС было включено 88 пациентов. Диагноз устанавливался на основании анамнеза и данных лабораторно-инструментального обследования. Критериями диагноза ИБС были следующие данные:

1. Положительная нагрузочная проба (стресс-ЭКГ, стресс-эхокардиография).
2. Данные коронарографии.
3. ЭКГ и эхокардиографические данные за наличие очагового поражения миокарда (зубец Q и зоны локального нарушения кровообращения).

4. Анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда с биохимическими данными за повреждение миокарда.

Клинические параметры пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая параметры пациентов ГБ III ст., ИБС, включенных в исследование (n=88)

Показатель		Значение
Возраст, годы		62,3±11,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		27,5±4,4
Индекс массы тела	ИМТ<25 кг/м <sup>2</sup>	27%
	25<ИМТ<30 кг/м <sup>2</sup>	43%
	30< ИМТ <35 кг/м <sup>2</sup>	24%
	35< ИМТ <40 кг/м <sup>2</sup>	6%
Стенокардия напряжения, ф. кл	0-1 ф. кл.	53%
	2 ф. кл.	31%
	3 ф. кл.	16%
ИМ	Нет	45%
	Без зубца Q	19%
	С зубцом Q	36%
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	СД	13
	НТГ	13%
Желудочковые нарушения ритма	Частая экстрасистолия	22%
	Пароксизмальная тахикардия	22%
АКШ		19%
Стентирование		20%

Фракция выброса, %	57,6±11,9
--------------------	-----------

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

Восемнадцать пациентов обследованы дважды: до и через 6 месяцев после операции чрескожной реваскуляризации (баллонной ангиопластики со стентированием). Еще 18 пациентов были обследованы до и после аортокоронарного шунтирования. При этом повторное исследование выполнялось так же через 6 месяцев после прямой реваскуляризации. В этой группе также число обследованных мужчин было несколько больше, также как и соотношение мужчины/женщины, которое составило 1,44 ( $p < 0,05$ ), в сравнение с группой контроля, сопоставимой по возрасту (0,79).

В эту группу не включались пациенты с клинически значимой сердечной недостаточностью или снижением фракции выброса менее 40%.

#### 2.2.4. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

В исследовании были включено 76 пациентов с ХСН, средний возраст которых составил 62,3±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. Клинические параметры пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинические параметры пациентов ХСН 3 ст., включенных в исследование (n=76)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,3±11,3

Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		30,7±7,2
Индекс массы тела	ИМТ<25	24%
	25< ИМТ<30	29%
	30< ИМТ<35	28%
	35< ИМТ<40	16%
	ИМТ >40	4%
Функциональный класс ХСН	I ф. кл.	0%
	II ф. кл.	49%
	III ф. кл.	41%
	IV ф. кл.	11%
Стадия ХСН	2а ст.	49%
	2б ст.	45%
	3 ст.	7%
ИБС		70%
ИМ	Нет	51%
	Без зубца Q	17%
	С зубцом Q	32%
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	СД	22%
	НТГ	3%
Ритм	Синусовый	49%
	Фибрилляция предсердий	27%
Желудочковые нарушения ритма	Частая экстрасистолия	64%
	Пароксизмальная тахикардия	36%
АКШ		11%
Стентирование		17%



Большая часть больных имела избыточную массу тела и ожирение. У всех выявлялась клинически значимая сердечная недостаточность, причем у половины пациентов наблюдались признаки дезадаптивного ремоделирования миокарда. Около четверти пациентов имели нарушения углеводного обмена. У большей части пациентов выявлены сложные желудочковые аритмии, включавшие частую желудочковую экстрасистолию и пароксизмальную тахикардию. Пятая часть пациентов перенесла реваскуляризацию миокарда (в сороки не менее чем за 6 месяцев до обследования).

По данным эхокардиографии (табл. 4) среднее значение фракции выброса составило  $34,9 \pm 13,7\%$ .

Таблица 4 – Данные эхокардиографии пациентов (n=63), включенных в исследование

Признак	Значение	Минимум	Максимум
ФВ, %	$34,9 \pm 13,7$	10,0	54,0
Диаметр левого предсердия, мм	$52,4 \pm 7,1$	35,0	66,0
Диастолический диаметр левого желудочка, мм	$65,6 \pm 11,2$	47,0	97,0
Систолический диаметр левого желудочка, мм	$53,5 \pm 13,2$	26,3	85,0
Диастолический объем левого желудочка, мл	$229,8 \pm 112,8$	49,0	760,0
Систолический объем левого желудочка, мл	$153,4 \pm 99,1$	17,0	617,0
Правое предсердие, мм	$57,9 \pm 9,7$	39,0	80,0
Правый желудочек, мм	$37,3 \pm 6,8$	22,0	56,0
Давление в легочной артерии мм рт. ст.	$43,5 \pm 12,3$	25,0	70,0
Е/А, n=46 (синусовый ритм)	$1,58 \pm 0,99$	0,64	4,64
Е/Е', n=60 (синусовый ритм и фибрилляция предсердий)	$13,5 \pm 7,3$	0,7	30,1

У большинства пациентов отмечалось значительное увеличение размеров полостей сердца. Среднее значение давления в легочной артерии было повышенным. Несмотря на то, что средняя величина соотношения пиков раннего и позднего заполнения предсердий оказалась нормальной (табл. 4), у подавляющего большинства пациентов наблюдалась диастолическая дисфункция (табл. 5). Очевидно, что нормальное значение показателя  $E/A$  было обусловлено частой встречаемостью рестриктивного и псевдонормального типов дисфункции (в 44% случаев), что подтверждало повышение коэффициента  $E/E'$  у большинства пациентов с соотношением  $E/A > 1$ .

Таблица 5 – Диастолическая дисфункция у пациентов ХСН с синусовым ритмом на основании двух эхокардиографических критериев ( $n=46$ )

Признак	$E/A < 1$	$E/A > 1$	Всего в строке
$E/E' > 13$	12 (26%)	20 (44%)	32 (70%)
$E/E' < 13$	12 (26%)	2 (4%)	14 (30%)
Всего в столбце	24 (52%)	22 (48%)	46 (100%)

### 2.3. Общеклинические и дополнительные методы обследования

Всем пациентам выполнялось общеклиническое обследование, которое включало в себя оценку анамнестических данных, включавших опрос о родственниках, оценку физикальных параметров, измерения артериального давления в положении сидя и стоя на обеих руках. За истинное принималось давление на той руке, на которой оно оказывалось выше. Кроме того, выполнялись следующие клинико-инструментальные исследования:

- общий анализ мочи,
- клинический анализ крови,
- стандартная ЭКГ в 12 отведениях
- эхокардиография (ЭХО-КГ)

- холтеровское мониторирование
- оценка таких биохимических показателей крови, как: креатинин, мочевая кислота, глюкоза, натрий и калий плазмы крови. Забор крови проводился в утренние часы натощак.

Большинству пациентов выполнялось исследование спектра сыворотки крови с оценкой стандартных показателей: общего холестерина сыворотки (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли методом электрофореза с использованием жидкостной хроматографии. Расчёт липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП).

Кроме того, пациентам с подозрением на ИБС выполнялось обследование, направленное на верификацию диагноза, включавшее нагрузочные тесты и/или коронарографию с последующей реваскуляризацией в случае необходимости. Пациентам с ХСН проводилась оценка уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида, как важного биомаркера тяжести ХСН, иммуноферментным методом.

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

#### **2.4. Методы оценки автономного контроля**

Оценка автономной регуляции системы кровообращения включала в себя тестирование КПБР (вазомоторного компонента), оценку артериального барорефлекса, спектральный анализ ВСР в покое и в ортостазе.

Обследование выполнялось с 9 до 14 часов не менее чем через 1 час завтрака. Также за час исключалась активная физическая нагрузка, курение и прием кофеин-содержащих напитков. При наличии возможности 4 периода полувыведения исключались все фармакологические препараты, влияющие на гемодинамику. При невозможности отмены исследование выполнялось на стабильной терапии. Исследование проводили в лаборатории, изолированной от внешнего шума при

температуре телесного комфорта (22-25 °С). Перед исследованием пациент пребывал в состоянии покоя лежа на спине около 15 минут.

#### **2.4.1. Оценка параметров центральной и периферической гемодинамики методом моделирования пульсовой волны в ходе непрерывного неинвазивного мониторинга артериального давления**

Регистрация гемодинамических параметров выполнялась непрерывным неинвазивным методом, с помощью Finometer (FMS, Нидерланды) – монитора артериального давления (АД). Параллельно выполнялась запись ЭКГ. Принцип монитора непрерывной регистрации основан на методе, предложенном в начале 70-х годов прошлого века чешским физиологом Пенязом (Penaz J., 1973), и дополненным позднее К.Н. Wesseling (Wesseling K.H., Smith N.T., 1985; Wesseling K.H. et al., 1993; Wesseling K.H., 1995). Метод позволял получать данные, близкие с результатам инвазивного непрерывного измерения артериального давления (Pinna G.D., La Rovere M.T., Maestri R., 2000).

Для последующего анализа и статистической обработки записи переводили в цифровой формат. После реконструкции записанных фрагментов методом моделирования пульсовой волны (modeflow) (Jansen J.R.C. et al., 2001) анализировались следующие гемодинамические параметры:

- систолическое и диастолическое АД,
- пульс, синхронизированный с R-R интервалами,
- общее периферическое сосудистое сопротивление,
- ударный объем,
- сердечный выброс,
- артериальная комплаентность Виндкассела (обратно связанная с эластичностью сосудов),
- время изгнания из левого желудочка.

Показатели рассчитывались как среднее значение из суммы измерений от сокращения к сокращению взятых за 10-минутный период в покое и при проведении проб.

#### **2.4.2. Оценка параметров периферической гемодинамики методом окклюзионной плетизмографии по Dohn**

Оценка параметров периферической гемодинамики выполнялась методом окклюзионной плетизмографии по К. Dohn. Окклюзионная плетизмография является неинвазивным методом количественной оценки кожно-мышечного кровотока конечностей в клинических условиях. Первые указания на этот метод датируются концом XIX века. Но, несмотря на это, окклюзионная плетизмография остается единственным методом клинической оценки кожно-мышечного кровотока. Работы К. Dohn (1956) и В.В. Орлова (1975) убедительно показали, что метод при своей простоте дает достаточно точные и воспроизводимые результаты. В настоящее время получен патент на полезную модель (Окклюзионный плетизмограф. Шляхто Е.В., Мамонтов О.В., Расланова М.В., Тараканов С.А. Патент № 121719 от 10.11.2012).

Окклюзионная плетизмография – это метод регистрации объема конечности, который меняется после начала венозной окклюзии в условиях сохраняющегося притока крови по артериям, который соответствует объемной скорости кровотока изучаемого сегмента.

Используемый в настоящей работе плетизмограф разработан на основе окклюзионного плетизмографа представленного К. Dohn (1956) (Dohn K., Gravenhorst J.S., Jarlöv N.V., 1956) в модификации Я.В. Скардс (1974) (Скардс Я.В., Витолс А.Я., 1974).

В ходе обследования измерялась объемная скорость кровотока (ОСК). Ее расчет выполнялся по формуле:

$$\text{ОСК} = H \times 60 \text{ с/мин} \times 100 \text{ мл} / H_k \times V \times T, (3)$$

где  $H$  – высота подъема кривой за время  $T$ , см;

$H_k$  – высота подъема кривой при калибровке 1 миллилитром тестового объема воздуха;

$V$  – объем исследуемой части конечности, см<sup>3</sup>;

$T$  – время от начала окклюзии, сек; 60 с/мин – коэффициент пересчета (за 1 минуту);

100 мл – коэффициент пересчета (на 100 мл ткани).

Регистрация ОСК выполнялась в покое и при проведении двух проб: деактивации рецепторов кардиопульмональной зоны и во время холодового стресса, в ходе которого определялся вазомоторный компонент, свидетельствующий о сосудистой реактивности на эти физиологические воздействия.

### **2.4.3. Оценка спонтанного артериального барорефлекса**

Исходные данные о спонтанных колебаниях гемодинамических параметров сопровождаются периодами активации и деактивации артериальных барорецепторов регистрировались в ходе непрерывного мониторинга артериального давления с помощью аппарата Finometer (FMS, Нидерланды). Хронотропный компонент артериального компонента оценивался в покое и в ходе нагрузочных тестов как среднее значение за период покоя (10 минут в положении лежа на спине) и во время проведения пробы.

В качестве основного метода расчета использовался кросскорреляционный метод, представляющий модификацию метода последовательностей, реализованную с помощью поставляемого вместе с оборудованием программного продукта BeatScope 1.1 (Westerhof В.Е. et al., 2004).

В дополнение к этому методу был использован новый оригинальный метод оценки артериального барорефлекса, разработанный в нашем учреждении совместно с сотрудниками Санкт-Петербургского государственного

электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) (СПбГЭТУ). На методику был получен патент № 2394476 от 20.06.2010 г. «Способ определения чувствительности артериального барорефлекса. Мамонтов О.В., Богачёв М.И., Конради А.О., Шляхто Е.В.» Способ предполагает оценку хронотропного компонента методом первых разностей и подробно описан в статьях:

1. Богачев М.И., Мамонтов О.В., Конради А.О., Ульяницкий Ю.Д., Оценка спонтанного артериального барорефлекса методом совместного анализа показателей кратковременной изменчивости артериального давления и сердечного ритма, Артериальная гипертензия, том 13, номер 1, год 2007
2. Bogachev MI, Mamontov OV, Konradi AO, Uljanitski YD, Kantelhardt JW, Schlyakhto EV., Analysis of blood pressure-heart rate feedback regulation under non-stationary conditions: beyond baroreflex sensitivity *Physiol Meas.* 2009 Jul;30(7):631-45.

Данный метод характеризуется применимостью на более коротких участках записи, когда оценка методом последовательностей невозможна, а также позволяет выполнять отдельную оценку активационной и деактивационной функции артериального барорефлекса, то есть отдельно оценивать влияние на ритм сердца снижения и повышения артериального давления.

#### **2.4.4. Определение вазомоторного компонента кардиопульмонального барорефлекса с помощью камеры отрицательного давления на нижнюю часть тела**

Состояние кардиопульмонального барорефлекса исследовалось посредством оценки вазомоторного и гемодинамического ответа при деактивации барорецепторов низкого давления в ходе снижения венозного возврата в камере отрицательного давления для нижней части тела.

Данная методика является признанным способом оценки сосудистой реактивности в ответ на изменение венозного возврата (Stevens P.M. et al., 1965, Samueloff S.L., Browse N.L., Shepherd J.T., 1966). Воздействие достигается за счет

депонирования в венах нижней части туловища некоторого объема циркулирующей крови путем создания отрицательного давления в нижней части тела. В изолированной от атмосферы камере, куда помещается нижняя половина туловища, компрессором создается разрежение от  $-5$  до  $-70$  мм рт. ст. в зависимости от целей исследования. В нашем исследовании использовался субгипотензивный уровень разрежения  $-10$  мм рт. ст., чтобы минимизировать вторичное влияние на тонус сосудов артериальных механорецепторов.

Камера герметизировалась на уровне гребня подвздошной кости. Исследование производилась после периода полного покоя (в течение 10-15 минут). Записывалась исходная ОСК методом окклюзионной плетизмографии по Dohn. У ряда пациентов параллельно регистрировалась системная гемодинамика в ходе непрерывного неинвазивного мониторинга АД с последующим расчетом параметров системной гемодинамики. Запись параметров выполнялась в покое и со 2-й по 5-ю минуту после создания разрежения.

Было установлено, что уровень среднего АД в момент деактивации барорефлекса чаще всего менялся незначительно, что дало основание вазомоторный компонент рассчитать, как приведенную разницу ОСК:

$$\text{ВК КПБ Р} = \text{ОСК}_{\text{исх}} - \text{ОСК}_{-10 \text{ мм рт. ст.}} / \text{ОСК}_{\text{исх}} \times 100\%, \quad (4)$$

где ВК КПБР – вазомоторный компонент кардиопульмонального барорефлекса;

$\text{ОСК}_{\text{исх}}$  – средняя исходная объемная скорость кровотока по результатам не менее 4 последовательных окклюзий в покое;

$\text{ОСК}_{-10 \text{ мм рт. ст.}}$  – минимальная объемная скорость кровотока, рассчитанная как среднее из 4 минимальных значений, получаемых при окклюзиях во время создания декомпрессии в нижней половине тела.



#### **2.4.5. Исследование неспецифической симпатозависимой реактивности сосудов медами оценки холодовой вазоконстрикции кожно-мышечных сосудов и метабоорефлекса в динамометрической пробе**

В последнее время в качестве диагностического маркера симпатических нарушений автономной нервной системы используется холодовая проба. Холодовая вазоконстрикторная проба является симпатотоническим стресс-тестом, который повышает как выброс норадреналина, так и активность кожно-мышечного симпатического нерва (Jacob G. et al., 2000). В отличие от барорефлекторных влияний, действие холодового стресса больше сказывается на кожном кровотоке, чем на сосудах скелетных мышц (Crossley R.J. et al., 1966). Кроме того, выявляется некоторая диссоциация между динамикой кровотока и активностью симпатического нерва, который предположительно может стимулировать симпатозависимую вазодилатацию в нижних конечностях (Jacob G., Costa F., 2000). Но, тем не менее, метод холодового стресса позволяет избирательно и напрямую, в отличие от динамометрической пробы, оценивать конечный эфферентный ответ симпатической нервной системы на раздражение по влиянию на кожно-мышечный кровоток.

Рефлекторный ответ на холодовое воздействие при локальном холодовом раздражении реализуется на уровне сегментарных симпатических нейронов, тогда как при общем охлаждении наблюдается генерализованный симпатотонический ответ (Johnson J.M., Kellogg D.L. et al., 2010). Оба эти обстоятельства позволяют оценить потенциал вазомоторной реактивности без вовлечения чувствительных парасимпатических нервных окончаний. У практически здоровых людей локальное охлаждение кожных покровов вызывает 2-фазную рефлекторную констрикцию. Начальная фаза часто влечет локальный симпатозависимый выброс NO, который впоследствии сменяется устойчивой вазоконстрикцией, обусловленной активацией  $\alpha_{2c}$ -адренорецепторов (рис. 3).

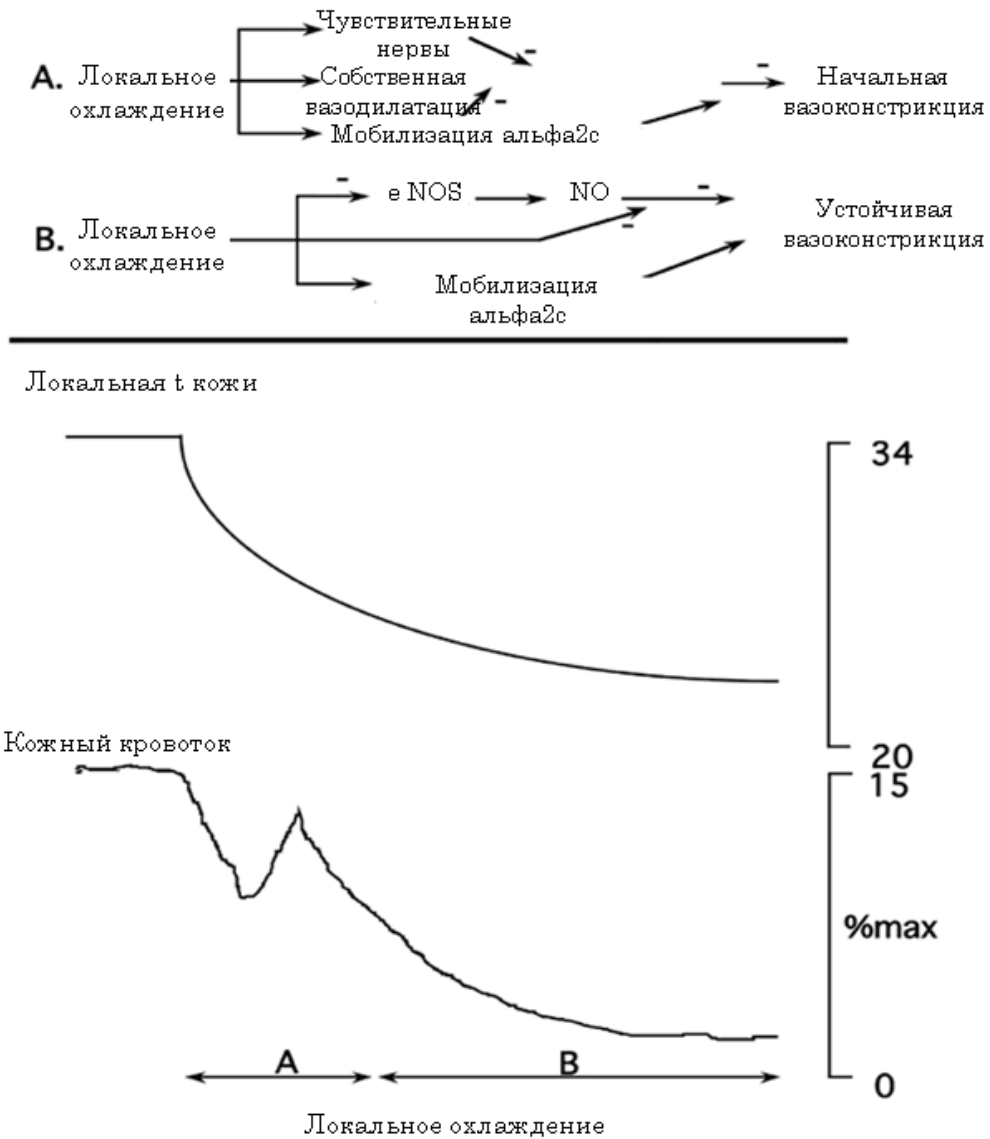


Рисунок 3 – Сосудосуживающая реакция кожных покровов на локальное охлаждение (адаптированный рисунок из Johnson J.M., Kellogg D.L. Jr., 2010)

Примечание: Этапы ответа кожного кровотока на быстрое локальное охлаждение. (А) Первоначальная реакция – снижение кровотока, которое часто прерывается местной вазодилатацией на раздражение. (В) устойчивая констрикция. Сверху – механизмы, участвующие в этих стадиях: кожная вазоконстрикция стимулируется подавлением раздражения сенсорных нервов, мобилизацией адренергических рецепторов, подавлением системы торможения и локальных дилататорных ответов (активация  $\alpha_{2c}$ -адренорецепторов и снижения синтеза NO).

Кроме того, в используемой модификации (аппликация пузыря со льдом в области передней поверхности грудной клетки) достигается и генерализованное охлаждение, запускающее другой механизм – генерализованной активации САС (рис. 4).

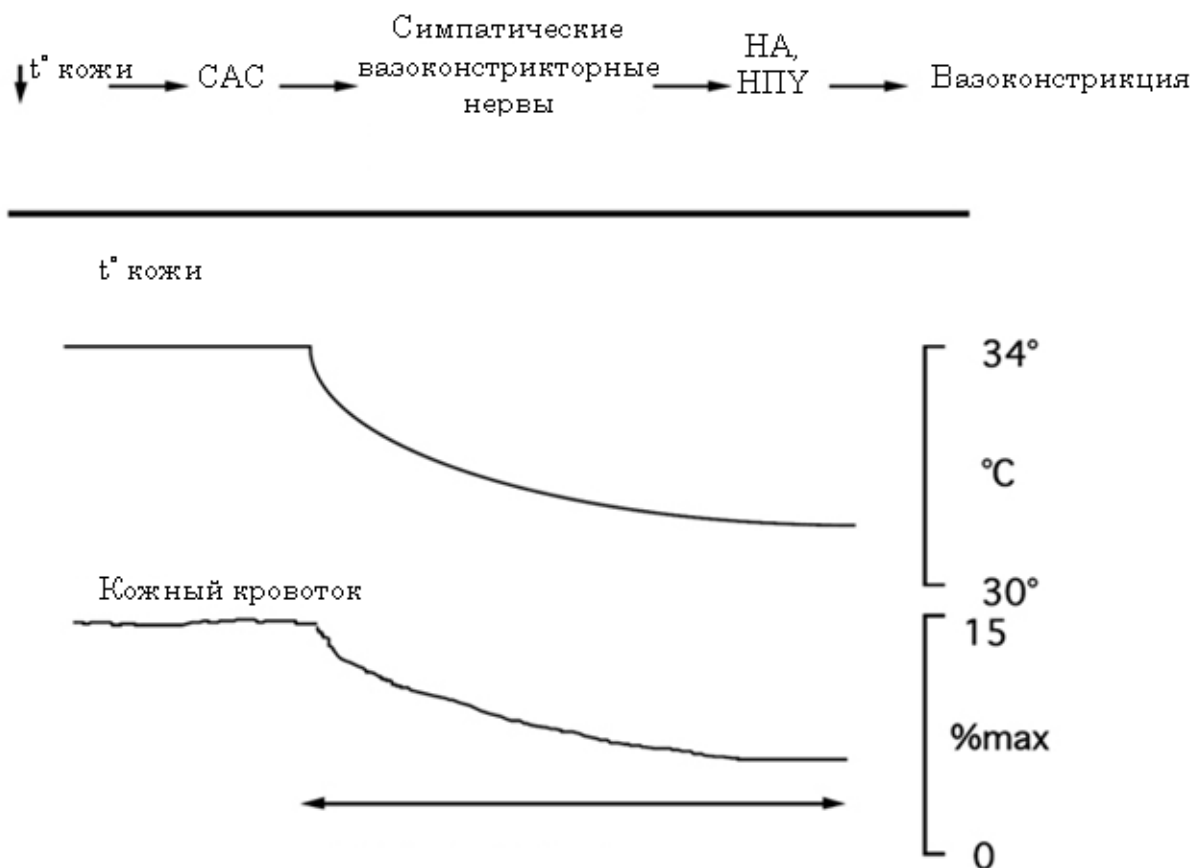


Рисунок 4 – Рефлекторный ответ кожного кровотока при генерализованном охлаждении (адаптированный рисунок из Johnson J.M., Kellogg D.L. Jr., 2010)

Примечание: Изменение кровотока, соответствующая снижению температуры кожи ( $t^{\circ}$  кожи). Сверху изображена рефлекторная дуга, отражающая эту реакцию. Снижение температуры кожи и/или внутренней температуры приводит к неспецифической активации симпатической нервной системы (САС). Увеличивается выброс симпатическими нервами норадреналина и нейропептида Y (НПУ), каждый из которых действует на гладкую мускулатуру кожных сосудов вызывая вазоконстрикцию.

В результате проба провоцирует снижение объемной скорости кровотока кожно-мышечных сосудов, тонус которых может меняться как в большую, так и в меньшую сторону (Charakoudian N., 2010). Так, ряд факторов, наоборот, может способствовать снижению рефлекторной вазоконстрикции, например, старение и, возможно, сахарный диабет (рис. 5). Другие состояния, такие как физическая и ортостатическая нагрузка, сердечная недостаточность могут усиливать эту реакцию. Вместе с тем, остается неясным, как влияет на холодовую вазоконстрикцию артериальная гипертензия и является ли это наследуемой

особенностью, нарушает ли в соответствии с теоретическими предпосылками холодовую вазомоторную реактивность сахарный диабет – неизвестно.

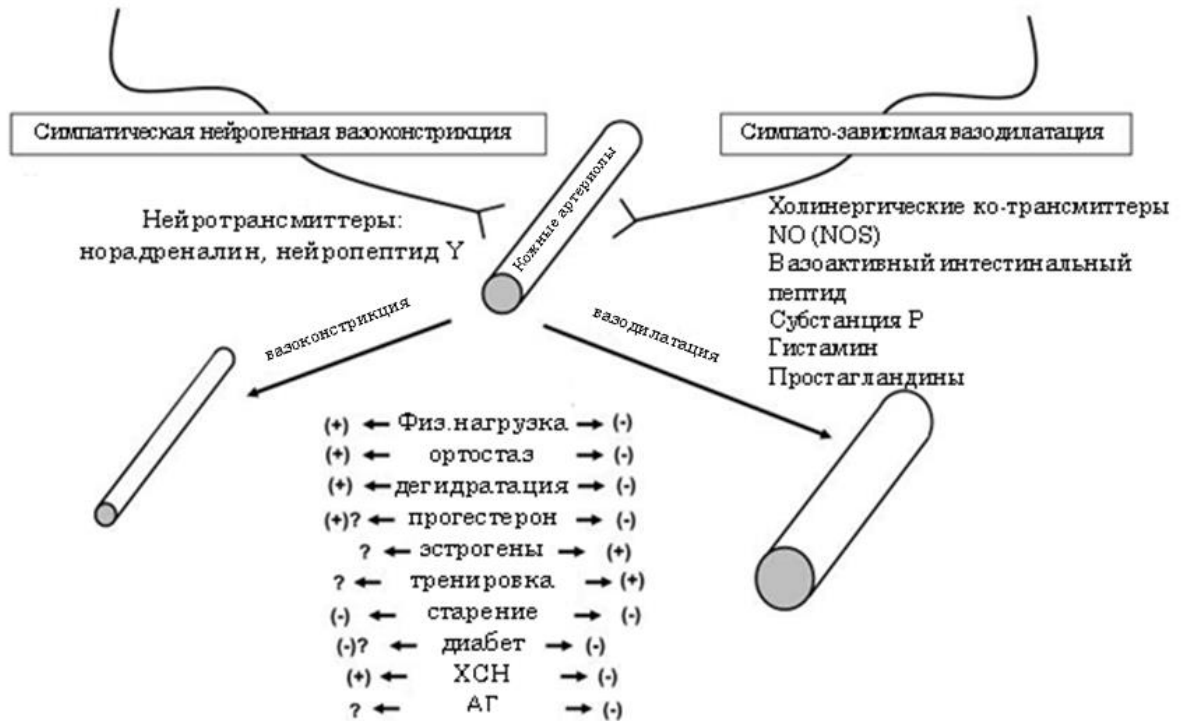


Рисунок 5 – Факторы рефлекторной нейрогенной вазоконстрикции кожи и сосудов у человека и некоторые состояния потенциально способные повлиять на эти процессы (адаптированный рисунок из Charkoudian N., 2010).

Примечание: NOS, синтазы окиси азота, XCH – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, "?" – неокончательно установленные эффекты.

Многое в этой области остается не полностью изученным, что отмечено на рисунке знаком вопроса, и, следовательно, является темой для будущих исследований.

Таким образом, как в группах сравнения, так и пациентам выделенных групп выполнялось исследование холодовой вазоконстрикции с оценкой вазомоторного компонента методом окклюзионной плетизмографии по Dohn и системной гемодинамики в ходе непрерывного неинвазивного мониторинга с последующим расчетом указанных выше показателей методом Modelflow.

В ходе пробы последовательно выполнялась запись гемодинамических параметров исходно в условиях пребывания пациента при комфортной температуре и во время холодового стресса. Холодовое воздействие осуществлялось путем помещения пузыря со льдом в область передней поверхности грудной. В течение трех минут стресса выполнялась непрерывная запись анализируемых показателей. Вазомоторный компонент рассчитывался как максимальная приведенная динамика объемной скорости кровотока верхней трети предплечья за период охлаждения, которая выявлялась чаще всего через 2-3 минуты после аппликации льда. Приведенная разница рассчитывалась по аналогичной вазомоторному компоненту КПБР формуле:

$$ВК ХК = (ОСК_{исх} - ОСК_{мин}) / ОСК_{исх}, (5)$$

где ВК ХК – вазомоторный компонент холодовой вазоконстрикции,

$ОСК_{исх}$  – средняя исходная объемная скорость кровотока по результатам не менее 4 последовательных окклюзий в покое,

$ОСК_{мин}$  – минимальная объемная скорость кровотока, рассчитанная как среднее из 4 минимальных последовательных величин, получаемых при окклюзиях во время холодового стресса.

#### **2.4.6. Изучение неспецифической нейрогенной реактивности ритма сердца в ходе пробы Вальсальвы**

Маневр Вальсальвы, предложенный автором еще в XVII веке как лечебно-диагностический тест при заболевании уха; впоследствии был модифицирован и широко используется для оценки состояния автономного контроля. Этот тест широко применяется в клинических исследованиях и по настоящее время для оценки разнообразных показателей. Он не считается строго специфическим для какого-либо отдела автономной нервной системы, что связано с вовлечением различных гомеостатических механизмов в процессе этого маневра. Сумма всех

специфических и неспецифических воздействий, включающих барорефлекторные влияния и неспецифическую активацию внутрисердечных рецепторов растяжения, и обуславливает гемодинамический ответ.

В ходе этого теста возникают выраженные, но кратковременные изменения гемодинамики, приводящие к активации механорефлексов сердца, аорты и каротидных синусов. Одновременно возбуждаются афферентные волокна блуждающего нерва от органов грудной клетки и брюшной полости. В результате такой афферентации возникают фазовые колебания тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы. I фаза начинается с глубокого вдоха и первых секунд форсированного выдоха против сопротивления (40 мм рт. ст.), когда наблюдается кратковременный прирост АД и снижение ЧСС, которое, вскоре, сменяется снижением АД и приростом ЧСС (II фаза маневра). В этот период в ответ на падение сердечного выброса начинает значительно увеличиваться влияние симпатической нервной системы и снижаться активность блуждающего нерва. Максимальное значений прирост симпатической и уменьшение парасимпатической активности наблюдается в начале III фазы маневра Вальсальвы, когда прекращается форсированный выдох и падение давления достигает максимума. Затем наступает период восстановления – IV фаза, когда в результате повышения сердечного выброса происходит резкое увеличение АД, а в ответ на это снижается тонус симпатической и нарастает – парасимпатической нервной системы (Junqueira L.F. Jr., 2008). Чаще всего период выдоха длится 15 секунд. За такой короткий период существенного изменения уровня нейрогормонов не наблюдается, а все гемодинамические сдвиги возникают в ответ на изменение тонуса вегетативной нервной системы.

В настоящее время крайне редко в клинических исследованиях оценивается состояние эфферентной хронотропной реактивности, что, вероятно, связано с трудностями трактовки результатов, физиологические следствия которых были бы понятных для клинициста. Вместе с тем, основная ценность маневра Вальсальвы заключается в возможности существенного изменения тонуса автономной нервной

системы без одновременного выброса нейрогормонов, как это бывает при нагрузочной или ортостатической пробе.

В более ранних работах обнаружено, что ответ на маневр Вальсальвы меняется не только у больных с сахарным диабетом, но и при ХСН. При этом часто регистрируется или сглаживание гемодинамического ответа в III и IV фазы, или наблюдается парадоксальная, так называемая, «квадратная» реакция артериального давления, что связывается с объемной перегрузкой сердца (Zema M.J., Caccavano M., Kligfield P., 1983; Felker G.M., Cuculich P.S., Gheorghide M., 2006) в связи с чем тест рекомендуется использовать у больных ХСН как маркер увеличения преднагрузки. Вместе с тем снижение колебаний АД в ходе пробы не прекращается рефлекторных влияний на центральные структуры и не объясняет причин значительного снижения колебаний ритма в ответ на маневр. Иногда схожие типы ответов АД демонстрируют пациенты в отсутствии ХСН и без нарушения хронотропной реактивности (Raj S.R. et al., 2007).

Таким образом, один из важных параметров оценки – индекс Вальсальвы (ИВ), который рассчитывается как отношение максимального RR-интервала к минимальному, служит мерой хронотропной реактивности, отражая способность симпатических и парасимпатических эфферентных нервов изменять ЧСС.

Маневр Вальсальвы выполняли по общепринятой рекомендуемой методике (Junqueira L.F. Jr., 2008), предусматривающей форсированный выдох против сопротивления в течение 15 секунд и последующей регистрации реакции гемодинамики в течение 1 мин. Маневр выполнялся повторно после 2-минутного периода восстановления.

Для дозированного форсированного выдоха использовался одноразовый мундштук, соединенный с манометром и снабженный регулируемым клапаном сброса воздуха. За истинное значение ИВ принималась наибольшая его величина, полученная при 2 измерениях. Кроме ИВ рассчитывался ряд дополнительных показателей, таких как максимальный прирост RR-интервала ( $dRR_{\text{макс}}$ ) в симпатотоническую фазу и максимальное снижение RR-интервала ( $dRR_{\text{мин}}$ ) в фазу

максимальной активности блуждающего нерва по отношению к базовому его значению.

#### **2.4.7. Спектральный анализ variability сердечного ритма и артериального давления, а также их совместной изменчивости**

Изучение variability сердечного ритма базируется на различных математических методах, описывающих модели колебаний RR-интервалов, а точнее, расстояний между синусовых QRS комплексов. Этот метод получил широкое распространение в связи получением сведений о механизмах регуляции синусового ритма и распространения компьютерной техники.

Существует множество методов и математических подходов к оценке variability ритма сердца, среди которых чаще используется 2 основные группы:

1. методы временной оценки (time domain),
2. спектральные методики (frequency domain).

Методы, наиболее часто используются для спектрального анализа, – это быстрое преобразование Фурье (Bergland G.D., 1969) и метод авторегрессионного моделирования (Box G.E.P., Jenkins G.M., 1970), а также модифицированные методы спектрального анализа (Kay S.M., 1988).

В США и странах Европы, а в последние годы и в России для оценки динамики АД используются мониторы непрерывной неинвазивной регистрации. Благодаря этому оборудованию появилась возможность изучения variability АД (ВАД), клиническое и прогностическое значение которого интенсивно изучается. Также активно исследуется и совместная изменчивость ритма и АД – кросс-спектральный анализ, на оценке показателей которого основан ряд методов расчета артериального барорефлекса (Lucini D. et al., 1994).

Спектральный анализ ВСР и ВАД – это один из удобных для клинического применения методов оценки регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при различных заболеваниях. Впервые наличие повторяющихся колебаний



артериального давления и сердечного ритма описал Хейлс еще в 1733 году (Hales S., 1733). В XIX веке (1876 г.) Майер обнаружил медленные волны, называемые также – волны Майера, интервал между которыми приближался к 10 секундам. В отличие от дыхательного ритма автор связывал с их вазомоторной активностью (Mayer S., 1876).

В настоящем исследовании для расчета спектральных параметров использовался модифицированный метод быстрого преобразования Фурье (Allen J.V., 1977) с помощью оригинального программного продукта «Программа расчета variability ритма и артериального давления и их совместной изменчивости», зарегистрированного 5.09.2011 в соавторстве с А.Н. Калиниченко и Е.А. Журавлевой (рег № 2011618473).

Расчет ВСР, ВАД и кросс-спектральных показателей осуществлялся для стационарных участков длительностью 200 отсчетов меняющихся от удара к удару сердца параметров пульсограммы и систолического АД после устранения артефактов посредством алгоритма, предложенным Калиниченко А.Н. (Калиниченко А.Н., 2008). Парно анализировались участки записи в покое и во время нагрузочных проб. Динамика спектральных параметров рассчитывались во время пассивного ортостаза на поворотном столе и в ходе деактивации кардиопульмональных барорецепторов.

#### **2.4.8. Оценка ортостатической устойчивости в ходе пробы на поворотном столе по 10-минутному и итальянскому протоколам**

Всем пациентам выполнялся короткий 10-минутный протокол пробы с пассивным ортостазом (tilt-10), выполнявшийся на поворотном столе по следующей методике.

Пациент подключался к измерительному оборудованию и надежно фиксировался на поворотном столе, после чего для стабилизации гемодинамических параметров и снятия психологического напряжения пациент находился в условиях полной тишины лежа на спине в течение 10-15 минут, после

чего проводилась запись параметров в течение 10 минут (период покоя). По окончании этого периода, выполнялась проба с пассивным ортостазом с углом наклона около 70°. В ортостазе пациент также пребывал 10 мин. По переходу в горизонтальное положение выполнялась запись восстановительного периода до возвращения частоты сердечных к исходному состоянию (в течение 2-5 минут).

Пациентам из группы контроля и основной группы (36 и 40 человек, соответственно) с жалобами, не позволяющими исключить обмороки, выполнялся тилт-тест по итальянскому протоколу с медикаментозной провокацией синкопального состояния, как описано (Del Rosso A. et al. 1998). В качестве вазоактивной субстанции использовался нитроглицерин в виде спрея в дозе 0,4 мг. Протокол предусматривал предварительный 10-минутный период покоя. Если ранее не развивалось синкопальное состояние, то безмедикаментозная фаза пассивного ортостаза длилась 25 минут, после чего производилась сублингвальная ингаляция нитроспрея с последующим пребыванием в ортостазе в течение 15 минут или до развития обморока (предобморочного состояния с типичной реакцией ритма и АД).

#### **2.4.9. Комплексный подход к изучению автономной регуляции кровообращения**

Большинству пациентов выполнялось исследование по унифицированному протоколу, предполагающему комплексную оценку вазомоторной и хронотропной регуляции, включающее 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 6.

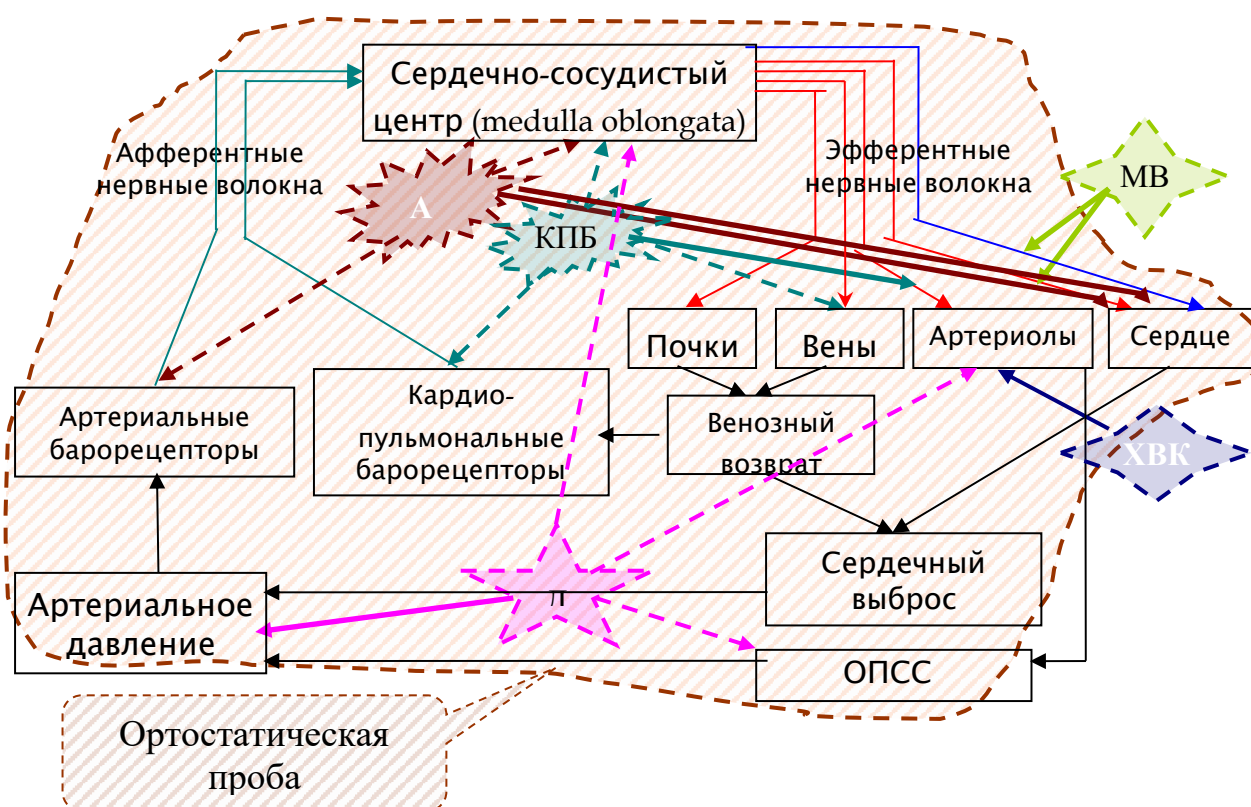


Рисунок 6 – Влияние пробы на различные звенья автономной регуляции и определяемый параметр при использовании различных тестов

Примечание: Пунктиром обозначены звенья автономной регуляции, сплошными цветными стрелками – определяемые параметры при воздействии вегетативных проб. АБР – спонтанный артериальный барорефлекс (хронотропный компонент), КПБР – кардиопульмональный барорефлекс (вазомоторный компонент), МВ – маневр Вальсальвы (индекс Вальсальвы), ДП – динамометрическая проба (диастолическое АД), ХВК – холодная вазоконстрикция (вазомоторный компонент). Ортостатическая проба затрагивает практически все механизмы автономного контроля, многие из которых можно оценить в ходе пробы, что обозначено штриховкой.

Как обозначено на рисунке 6, различные методы воздействия на организм приводят к отклику ряда параметров автономной регуляции, участвующих в компенсации этого воздействия. Однако чаще всего измеряется лишь один из них. Так, при оценке артериального барорефлекса измеряется динамика RR интервала в ответ на спонтанное колебание АД, но дуга рефлекса может меняться под воздействием различных факторов. На определяемый параметр может оказывать влияние как модификация артериальных механорецепторов и афферентных нервов, так и воздействие ряда центральных систем переднего и среднего мозга, а также изменение функционального состояния эфферентных нервов, прежде всего блуждающего нерва. То же справедливо и в отношении кардиопульмонального

барорефлекса, за исключением другого набора звеньев автономного контроля. Вместе с тем, такие методы воздействия, как маневр Вальсальвы, сочетают в себе множественные афферентные влияния, оценить которые нет возможности, однако хорошо понятный оцениваемый параметр – индекс Вальсальвы отражает потенциал эфферентной реактивности сердца. Очевидно, что этот потенциал в отсутствие органической дисфункции синусового узла обусловлен состоянием парасимпатической и симпатической иннервации сердца, включая собственную внутригрудную автономную нервную систему сердца. Аналогичным образом с помощью холодового стресса можно оценить симпатозависимую реактивность сосудов кожи. Такую же роль может выполнять и динамометрическая проба, провоцирующая прирост диастолического АД и отражающая сосудистый компонент метаборефлекса. Однако, учитывая непрямой характер определения этого параметра, а также сложный механизм формирования эфферентного ответа, прямая трактовка этого параметра не всегда приемлема.

Интегральным и достаточно интенсивным воздействием на организм является и ортостатическая проба, в ходе которой включаются разнообразные механизмы компенсации мозгового кровотока. Учитывая это обстоятельство динамика системного артериального давления, которая чаще всего оценивается в ходе этого теста, не является прямой мерой реактивности автономной нервной системы. Для более полного изучения состояния регуляторных механизмов и причин нарушения толерантности к ортостазу наряду с общепринятыми показателями в процессе ортостатической нагрузки оценивалась динамика ряда дополнительных параметров, таких как ЧСС, сердечного выброса, ОПСС; выполнялся также спектральный анализ ВСР и ВАД.

Комплексный подход к оценке автономного контроля позволяет выявить звено, где дефицит или избыток влияний автономного контроля является наиболее вероятным, и отдельно оценить участие компонентов автономного контроля в обеспечении гомеостаза. Это касается как конкретного пациента, так и группоспецифических признаков автономной дисфункции при различных заболеваниях.

## 2.5. Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Все значения непрерывных величин и дискретных значений представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ).

Для оценивания достоверности различий непрерывных величин применялись следующие критерии: ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, а для выборок с нормальным распределением – t-критерий Стьюдента. При сравнении частотных величин использовался и  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Для оценки множественных межгрупповых различий использовались такие методы, как H-критерий Краскела–Уоллиса, факторный и множественный дисперсионный анализ (ANOVA и MANOVA). Корреляционный анализ признаков между собой выполнялся с помощью  $r_s$ -критерия Спирмена, r-критерия Пирсона и  $\chi^2$ -критерия Пирсона.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы статистического анализа (STATISTICA 10).

За пограничный уровень значимости статистической гипотезы принимали p-критерий равный 0,05. Уровень значимость в пределах от 0,1 до 0,05 расценивался как тенденция к наличию связи при или различий.

### ГЛАВА 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ГРУППАХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПАЦИЕНТОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

### 3.1. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у здоровых добровольцев

Многие параметры периферической гемодинамики у даже здоровых людей варьируют. На организацию эксперимента в каждой лаборатории влияет множество факторов, несмотря на строгое выполнение всех рекомендаций к методике исследования, что влияет на конечных результат. С другой стороны, часть параметров автономной регуляции не имеют общепринятой нормы, которая является условным понятием, зависящим от возраста обследуемого лица и метода изучения показателя. В связи с этим для корректной оценки патологии требуется изучение параметров в группах контроля, что требует не только измерения показателя в достаточно широкой популяции добровольцев, но и нормализации групп сравнения по возрасту.

В настоящем исследовании в группу контроля включены пациенты без органической патологии системы кровообращения – 172 человека, средний возраст которых был  $30,6 \pm 12,2$  года. 50 добровольцев имели отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии, 50 – неотягощенную. У остальных 53 испытуемых данные о наследственности отсутствовали или были не надежными. Средние значения показателей автономной регуляции приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Значение показателей автономной регуляции в группе контроля

Показатель	Среднее±СКО	Медиана	-99% ДИ	+99% ДИ
АБР в покое, мс/мм рт. ст.	15,7±11,0	12,4	13,4	18,1
АБР стоя, мс/мм рт. ст.	5,8±3,7	4,6	4,8	6,8
ИВ, отн. ед.	2,11±0,47	2,05	2,01	2,22
ДП, мм рт. ст.	15,9±5,7	16,00	14,5	17,4
ОСК, мл/мин×100 см <sup>3</sup>	5,42±3,37	4,29	4,24	6,60
ВК КПБР, отн. ед.	0,28±0,14	0,28	0,21	0,34
ХВК, отн. ед.	0,41±0,16	0,40	0,35	0,47

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

Как видно из таблицы 6, в ортостазе величина спонтанного артериального барорефлекса существенно снижалась. Значение этого феномена не вполне понятно, хотя выявляется в большинстве исследований, где выполнялся сходный протокол (Akimoto T., Sugawara J., Ichikawa D. et al., 2011). Кроме того, обращает на себя внимание большая внутрипопуляционная вариабельность таких показателей, как АБР и ОСК, стандартные отклонения которых были значительными. При этом среднее значение не совпадало с медианой, что свидетельствовало о негауссовском распределении этих показателей у здоровых лиц. Вместе с тем, варьирование показателей в пределах 99% доверительного интервала было значительно меньшим, а значит, большинство пациентов имели сопоставимые характеристики автономного контроля.

Также были проанализированы параметры центральной гемодинамики, рассчитанные методом *modelflow*, при реконструкции непрерывной записи пальцевого артериального давления с помощью монитора *Finometer* в положении лежа за 10-минутный интервал. Данные приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Параметры системной гемодинамики в покое в группе контроля

Показатель	Среднее±СКО	Медиана	–99% ДИ	+99% ДИ
АДс, мм рт. ст.	119,3±12,6	118,6	116,6	122,0
АДд, мм рт. ст.	66,9±9,7	67,3	64,8	69,0
ЧСС, уд/мин	72,3±12,0	71,2	69,7	74,8
КМА, мл/мм рт. ст.	2,2±0,5	2,1	2,1	2,3
УО, мл	82,9±17,9	81,5	79,0	86,7
СВ, мл/мин	5,9±1,4	5,8	5,6	6,2
ОПСС, мм рт. ст.×с/мл	0,96±0,25	0,91	0,91	1,01

Примечание: АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – комплаентность артерий, УО – ударный объем, СВ – сердечный выброс, ОПСС – общее периферическое сопротивление

Как видно из таблицы 7, среднее значение и медиана всех показателей, за исключением ОПСС, совпадали и, несмотря на значительную величину СКО таких показателей, как ЧСС, комплаентность аорты, УО и ОПСС, границы 99% доверительного интервала были значительно меньшими, что, вероятно, связано с наличием аномально высоких значений показателя у единичных пациентов.

Изучение реактивности гемодинамики в ответ на ортостаз оценивалось по абсолютной разнице средних значений параметров за 1- и 10-минутный период ортостаза по отношению к исходному значению. Выделение этих временных промежутков мотивировано необходимостью отдельного изучения немедленных и отсроченных механизмов компенсации ортостаза, так как инициальные изменения могут не совпадать с поведением гемодинамики в ходе длительного пребывания в вертикальном положении. Инициальные изменения рассчитывались по формуле:

$$d' = a_1 - a', \quad (6)$$

где  $d'$  – разность показателей;

$a_1$  – среднее значение параметра за 1 минуту покоя;



$a'$  – среднее за первую минуту ортостаза.

Отсроченные же изменения рассчитывались по формуле:

$$d'' = a_1 - a_2, (7)$$

где  $d''$  – разность показателей;

$a_1$  – среднее значение параметра за 10 минут покоя;

$a_2$  – средним за 10 минут ортостаза.

В таблице 8 представлены данные о динамике основных параметров центральной гемодинамики за первую минуту и за 10 минут ортостатического периода.

Таблица 8 – Изменение гемодинамики в первую минуту и за весь период (10 минут) ортостаза в группе контроля

Показатель	1 мин ортостаза	10 мин ортостаза	p
АДс, мм рт. ст.	$-1,9 \pm 14,3$	$-4,0 \pm 11,0$	$<0,005$
АДд, мм рт. ст.	$1,5 \pm 10,0$	$4,5 \pm 6,7$	$<0,001$
ЧСС, уд/мин	$13,3 \pm 12,1$	$18,6 \pm 10,3$	$<0,001$
КМА, мл/мм рт. ст.	$-0,09 \pm 0,17$	$-0,11 \pm 0,15$	$<0,05$
УО, мл	$-14,3 \pm 12,3$	$-24,1 \pm 11,9$	$<0,001$
СВ, мл/мин	$-0,15 \pm 0,93$	$-0,71 \pm 0,91$	$<0,001$
ОПСС, мм рт. ст. × с/мл	$0,02 \pm 0,24$	$0,14 \pm 0,22$	$<0,001$

Примечание: АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – комплаентность артерий, УО – ударный объем, СВ – сердечный выброс, ОПСС – общее периферическое сопротивление

Как видно из таблиц 7 и 8, как в первую минуту, так и на протяжении всего ортостатического периода наблюдалось снижение АДс, ударного объема и сердечного выброса, тогда как АДд, ЧСС ОПСС нарастали, причем изменения

гемодинамических параметров в первую минуту были достоверно меньшими, чем впоследствии, то есть ранние ответы значительно уступали по выраженности последующим изменениям параметров центральной гемодинамики.

Оценка параметров variability ритма, давления и их совместная изменчивость также выполнялась в покое и во время ортостатической нагрузки. Среднее исходное значение и динамика в ходе тилт-теста представлена в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 – Variability ритма, артериального давления и их совместная изменчивость в покое в группе контроля

Параметр		Среднее±СКО	Медиана	-99% ДИ	+99% ДИ
ВСР, мс <sup>2</sup>	VLF	2628,0±3625,3	1844,8	3411,1	1682,0
	LF	2965,1±3208,4	2272,0	3658,2	1965,0
	HF	2504,4±3319,7	1787,3	3221,5	1451,0
	TP	8098,5±8801,6	6197,2	9999,8	5623,5
	LF+HF	5469,5±5852,6	4205,3	6733,8	3461,0
	LF norm	57,5±17,6	53,7	61,3	59,4
	HF norm	42,5±17,6	38,7	46,3	40,6
	LF/HF	1,94±1,7	1,57	2,30	1,47
ВАД, мм рт. ст. <sup>2</sup>	VLF	38,6±32,6	31,5	45,6	31,0
	LF	23,2±17,1	19,6	26,9	19,0
	HF	5,67±5,39	4,51	6,83	4,00
	TP	68,5±45,5	58,6	78,3	60,0
	LF+HF	28,9±20,3	24,5	33,3	23,0
Совместная изменчивость,	VLF	0,300±0,843	0,117	0,482	0,280
	LF	0,271±0,504	0,161	0,380	0,250
	HF	0,108±0,407	0,020	0,196	0,100
	TP	0,688±1,715	0,317	1,060	0,670
	LF+HF	0,448±0,307	0,382	0,515	0,370

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая variability, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов, LF norm – нормализованный низкочастотный компонент, HF

norm – нормализованный высокочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс, ВСР – вариабельность сердечного ритма, ВАД – вариабельность артериального давления.

Сравнивались спектральные показатели, рассчитанные по 200 отсчетам в состоянии покоя и во время пассивного ортостаза после первой минуты. Анализировался фрагмент после 1-й минуты, с тем, чтобы избежать влияния на показатели спектра в ортостазе острого переходного процесса, анализ которого должен выполняться другими методами.

Анализ данных распределения позволил установить, что среднее значение не совпадало с медианой, которая оказалась в ряде случаев меньше нижнего предела 99% доверительного интервала, что свидетельствовало о ненормальном распределении, обусловленном наличием небольшого количества пациентов с чрезмерно высоким значением показателей. На рисунке 7 продемонстрировано распределение параметров ВСР на примере показателя LF+HF, которое достоверно ( $p < 0,01$ ) отличается от нормального распределения.

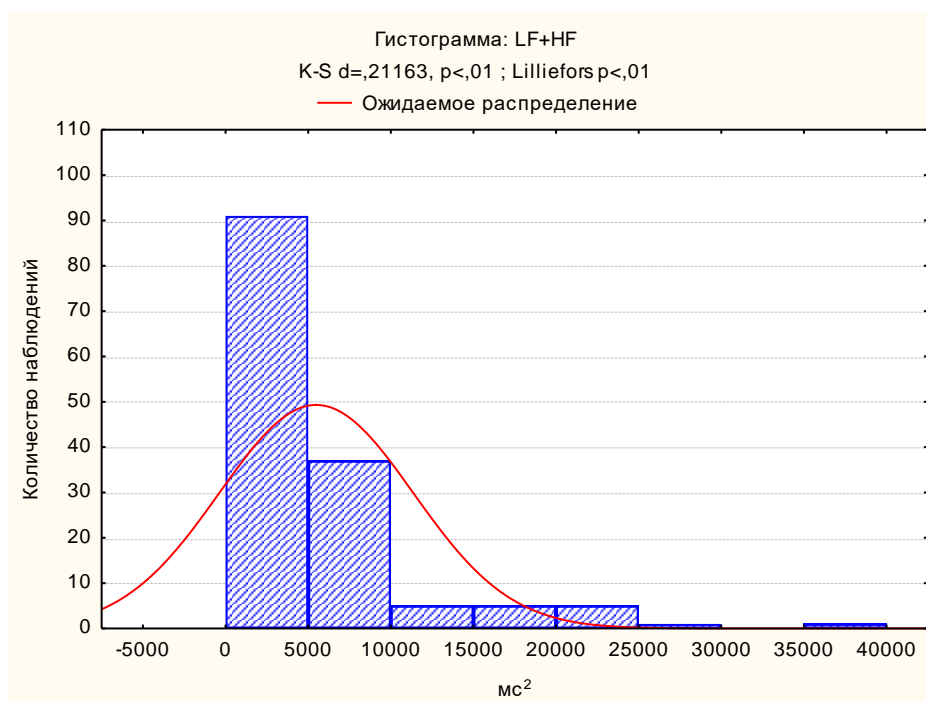


Рисунок 7 – Распределение мощности спектра вариабельности ритма в высоко- и низкочастотном диапазоне индекса в группе контроля

Наличие у некоторых субъектов аномально высоких значений показателей и определяло большую величину СКО, а также несовпадение среднего с медианой, что будет учитываться в дальнейшем анализе.

В ортостазе показатели variability изменились достоверно (табл. 10).

Таблица 10 – Динамика спектральных показателей variability ритма, артериального давления и их совместной изменчивости в ходе тилт-теста

Показатель		Изменение показателя в ортостазе	p
BCP, мс <sup>2</sup>	VLF	-929,0±3602,9	<0,005
	LF	-248,1±3486,6	>0,05
	HF	-1678,5±3239,5	<0,001
	TP	-2856,1±8534,5	<,001
ВАД, мм рт. ст. <sup>2</sup>	VLF	0,33±37,1	>0,05
	LF	41,4±47,3	<0,001
	HF	8,4±13,9	<0,001
	TP	51,0±77,8	<0,001
Совместная variability, мс × мм рт. ст.	VLF	-0,07±0,30	<0,005
	LF	0,22±0,42	<0,001
	HF	-0,01±0,12	>0,05
	TP	0,14±0,67	<0,05

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая variability, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов, LF norm – нормализованный низкочастотный компонент, HF norm – нормализованный высокочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс, BCP – variability сердечного ритма, ВАД – variability артериального давления.

Как видно из представленных в таблице 9 данных, variability ритма снижалась во всех диапазонах, за исключением Мейровского (низкочастотного) диапазона. Вместе с тем variability артериального давления, наоборот, нарастала во всех диапазонах, кроме сверхнизкочастотного. Динамика же совместной variability ритма и АД была разнонаправленной: снижаясь в

сверхнизкочастотном диапазоне, она отчетливо нарастала в низкочастотном и практически не менялась в высокочастотном (дыхательном) диапазоне. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что в ортостазе, с одной стороны, снижаются вагусные влияния на сердце, а с другой, – увеличиваются симпатические влияния на сосуды. Прирост совместной изменчивости в ортостазе может косвенно свидетельствовать о вторичном по отношению к увеличению вариабельности АД в низкочастотном диапазоне повышении нейрогенных влияний на сердце.

Помимо реакции гемодинамики и вариабельности гемодинамических параметров на тилт-тест изучалась их динамика в ходе других симпатотонических тестов: аппликацию холода, снижение венозного возврата и динамометрическую пробу. Данные реакции гемодинамики на аппликацию холода приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Изменение гемодинамических параметров в ходе холодной пробы

Показатель	Исходное значение	Динамика	p
АДс, мм рт. ст.	114,3±23,4	5,9±7,8	<0,001
АДд, мм рт. ст.	65,3±16,8	4,36±4,1	<0,001
ЧСС, уд/мин	63,7±16,3	0,91±3,4	0,29
КМА	2,20±0,72	-0,10±0,14	<0,005
УО, мл	78,30±24,7	-0,39±6,2	0,81
ОПСС, мм рт. ст.×с/мл	1,03±0,5	0,08±0,14	<0,05
СВ, л/мин.	5,47±1,63	0,07±0,56	0,63

Примечание: АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – комплаентность артерий, УО – ударный объем, СВ – сердечный выброс, ОПСС – общее периферическое сопротивление

Как видно из таблицы 11, в процессе холодного стресса отмечался прирост АД, ОПСС и снижение комплаентности артерий, тогда как ЧСС и сердечный выброс не изменялись.

Было выявлено, что прирост величины ВК ХВК был связан с приростом АДс ( $r=0,50$ ;  $p<0,005$ ), АДд ( $r=0,53$ ;  $p<0,005$ ) и ОПСС ( $r=0,54$ ;  $p<0,005$ ), при этом величина ВК ХВК ассоциировалась со снижением комплаентности артерий ( $r= -0,64$ ;  $p<0,001$ ).

Вариабельность гемодинамических параметров также менялась в ответ на аппликацию холода (табл. 12).

Таблица 12 – Изменение variability гемодинамических параметров в ходе холодовой пробы

Показатель		Исходное значение	Динамика в ответ на холодовую пробу	p
BCP, мс <sup>2</sup>	VLF	1235,3±1942,0	1075,6±2879,0	<0,05
	LF	2600,7±3253,1	1442,4±3899,2	<0,05
	HF	3246,3±3419,3	510,5±3117,3	0,35
	TP	7083,4±7297,6	3028,7±6670,0	<0,05
BAД, мм рт. ст. <sup>2</sup>	VLF	15,2±17,4	15,4±41,1	<0,05
	LF	16,5±14,8	7,7±15,8	<0,01
	HF	6,9±7,5	0,5±4,4	0,51
	TP	39,6±29,5	24,0±50,9	<0,05
Кросс-спектр, мс×мм рт. ст.	VLF	0,06±0,07	0,06±0,14	<0,05
	LF	0,10±0,08	0,07±0,12	<0,001
	HF	0,07±0,06	0,01±0,04	0,062
	TP	0,24±0,16	0,15±0,23	<0,001

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая variability, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов, LF norm – нормализованный низкочастотный компонент, HF norm – нормализованный высокочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс, BCP – variability сердечного ритма, BAД – variability артериального давления.

Как видно из таблицы 12, у пациентов значительно нарастала вариабельность ритма и АД, а также их совместная изменчивость в низкочастотном и сверхнизкочастотном диапазонах, тогда как в высокочастотном (дыхательном) диапазоне изменения не выявлены, что подтверждало симпатотонический характер влияния как на сердце, так и на сосуды.

Для определения физиологического механизма, обуславливающего ВСР, ВАД и их кросс-спектр, был выполнен факторный анализ этих величин совместно с АРБ и ИВ, маркера эфферентного хронотропного потенциала (рис. 8).

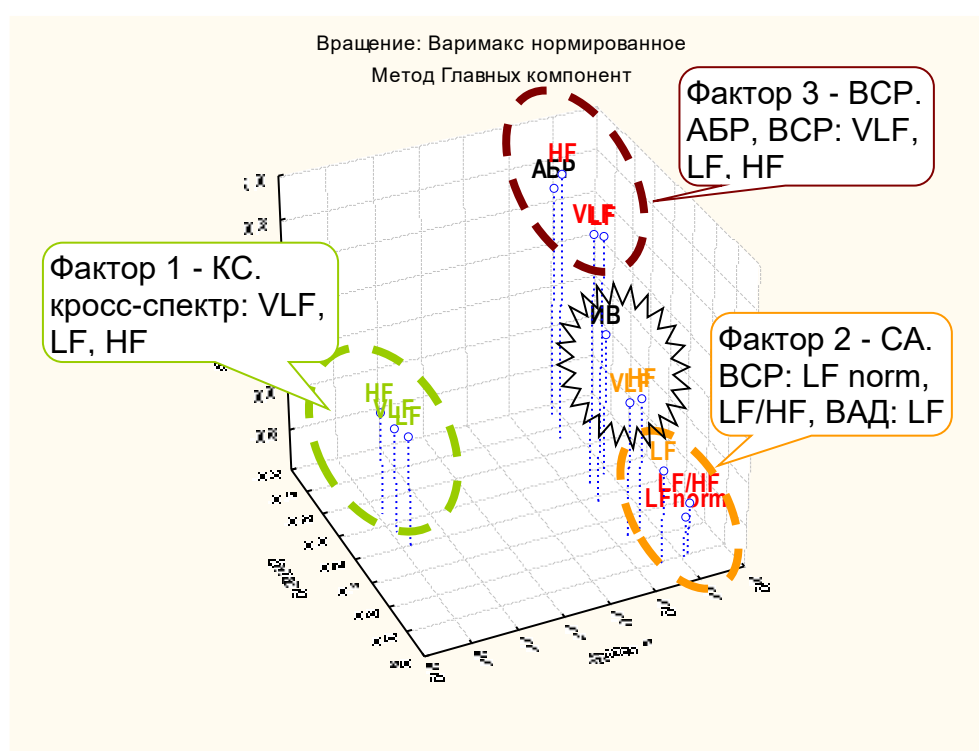


Рисунок 8 – Главные компоненты различных показателей автономной регуляции у здоровых добровольцев

Примечание: КС – кросс-спектр, ВСР – вариабельность сердечного ритма, СА – симпатическая активация, АБР – артериальный барорефлекс, ИВ – индекс Вальсальвы, ВАД – вариабельность артериального давления, VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, LFnorm – нормализованный низкочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс

В ходе анализа было установлено, что основная изменчивость этих показателей в изучаемой группе обусловлена тремя факторами, которые по доминирующей физиологической составляющей были обозначены как: фактор

кросс-спектра ВСР и ВАД, фактор ВСР, характеризующийся изменчивостью абсолютной величины спектральных компонентов во всех диапазонах, с которым была связана и величина АБР, а также фактор симпатической активации.

Фактор ВСР был образован нормализованным соотношением ВСР и симпатовагальным индексом, а также величиной ВАД в низкочастотном (Мейеровском) диапазоне, который преимущественно связан с интенсивностью симпатических влияний на сосуды (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели, формирующие факторы изменчивости ВСР, ВАД и их кросс-спектра

Показатель		Фактор КС	Фактор ВАД	Фактор ВСР
ВСР, мс <sup>2</sup>	VLF	0,11	0,10	<b>0,79</b>
	LF	0,13	0,26	<b>0,86</b>
	HF	0,08	-0,30	<b>0,88</b>
	LFnorm	-0,01	<b>0,82</b>	-0,21
	LF/HF	-0,03	<b>0,80</b>	-0,15
ВАД, мм рт. ст. <sup>2</sup>	VLF	0,13	0,56	0,24
	LF	0,09	<b>0,82</b>	0,04
	HF	0,07	0,54	0,23
Кросс-спектр, мс×мм рт. ст.	VLF	<b>0,97</b>	0,08	0,10
	LF	<b>0,96</b>	0,21	0,13
	HF	<b>0,98</b>	-0,08	0,09
АБР		0,03	-0,51	<b>0,70</b>
ИВ		0,03	0,06	0,28

Примечание: ВСР – вариабельность сердечного ритма, СА – симпатическая активация, АБР – артериальный барорефлекс, ИВ – индекс Вальсальвы, ВАД – вариабельность артериального давления, VLF – свехнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, LFnorm – нормализованный низкочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс

Жирным шрифтом отмечены факторообразующие параметры  $p < 0,05$



При этом коэффициенты корреляции фактора ВАД (фактора 2 на рисунке 8) с ВАД в сверхнизкочастотном и высокочастотном диапазонах были ниже порогового значения, указывающего на связь этих параметров с этим фактором. Кроме того, не выявлено связи индекса Вальсальвы ни с одним из факторов (табл. 13).

Таким образом, вариабельность сердечного ритма в норме не зависит от эфферентного хронотропного потенциала, а ее величина во всех диапазонах зависит от хронотропного компонента спонтанного артериального барорефлекса, а значит, отражает барорефлекторные влияния на сердце. ВАД в низкочастотном диапазоне у здоровых лиц определяется преобладанием тонуса симпатической нервной системы, а кросс-спектр ритма и АД является независимым явлением, напрямую не связанным с величиной ВСР и ВАД.

Как было отмечено выше, чувствительность АБР значительно менялась в положении стоя. Кроме того, в ортостазе менялась и вариабельность ритма и АД. С помощью корреляционного анализа была выявлена связь между динамикой артериального барорефлекса с ВСР и кросс-спектром во всех диапазонах. Кроме того, внутригрупповая изменчивость АБР была связана с ВАД в низкочастотном (LF) диапазоне (данные проиллюстрированы в таблице 14).

Таблица 14 – Корреляционная зависимость изменчивости артериального барорефлекса и параметров спектра ВСР, ВАД и кросс-спектра в ортостазе у здоровых добровольцев

Показатель		r	p
ВСР, $ms^2$	VLF	0,40	<0,001
	LF	0,47	<0,001
	HF	0,62	<0,001
	TP	0,59	<0,001
	LF+HF	0,59	<0,001
	LFnorm	-0,53	<0,001
	HFnorm	0,53	<0,001
	LF/HF	-0,40	<0,001

ВАД, мм рт. ст. <sup>2</sup>	VLF	-0,06	=0,450
	LF	-0,35	<0,001
	HF	-0,12	=0,158
	TP	-0,19	<0,05
	LF+HF	-0,32	<0,001
Кросс-спектр, мс×мм рт. ст.	VLF	0,19	<0,05
	LF	0,17	<0,05
	HF	0,58	<0,001
	TP	0,30	<0,001
	LF+HF	0,34	<0,001

Примечание: ВСР – варибельность сердечного ритма, СА – симпатическая активация, АБР – артериальный барорефлекс, ИВ – индекс Вальсальвы, ВАД – варибельность артериального давления, VLF – свехнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, LFnorm – нормализованный низкочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс

Жирным шрифтом отмечены факторообразующие параметры  $p < 0,05$ )

Величина спонтанного АБР в покое была связана с рядом показателей системной гемодинамики (табл. 15). Так, выявлялась обратная зависимость АБР от уровня АД и ЧСС. Чем выше было значение барорефлекса, тем меньше был сердечный выброс, тогда как с ударным объемом и ОПСС артериальный барорефлекс был связан прямой корреляционной связью. Кроме того, отмечена прямая связь кардиохронотропного компонента с величиной комплаентности артерий.

Таблица 15 – Корреляционная зависимость между АБР и параметрами гемодинамики у здоровых добровольцев (n=150)

Параметр гемодинамики	$r_s$	p
АДс	-0,38	<0,001
АДд	-0,258	<0,005
ЧСС	-0,558	<0,001
ОПСС	0,31	<0,001

УО	0,15	=0,059
СВ	-0,30	<0,001
КМА	0,42	<0,001

Примечание: АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – COMPLIANCE артерий, УО – ударный объем, СВ – сердечный выброс, ОПСС – общее периферическое сопротивление

Артериальный барорефлекс был выше у пациентов с низким АД и редким ритмом, небольшим сердечным выбросом, но с относительно высокими значениями податливости артерий, ОПСС и ударного объема. Реакция на ортостатическую нагрузку при высоких значениях АБР характеризовалась меньшим снижением АД и СВ, бóльшим приростом ЧСС и меньшим увеличением ОПСС (табл. 16). Иначе говоря, при высоком значении АБР ортостатическая нагрузка лучше компенсируется за счет более отчетливого прироста ЧСС, сердечного выброса, что предотвращает значительный прирост сосудистого сопротивления.

Таблица 16 – Корреляционная зависимость между АБР и изменениями параметров центральной гемодинамики в ортостазе у здоровых добровольцев

Параметр	$r_s$	p
d АДс <sub>орт</sub>	0,18	<0,025
d ЧСС <sub>орт</sub>	0,28	<0,001
d ОПСС <sub>орт</sub>	-0,27	<0,001
d СВ <sub>орт</sub>	0,47	<0,001

Примечание: АБР – артериальный барорефлекс, d АДс<sub>орт</sub> – динамика систолического артериального давления, d ЧСС<sub>орт</sub> – динамика частоты сердечных сокращений, d ОПСС<sub>орт</sub> – динамика общего периферического сопротивления, d СВ<sub>орт</sub> – динамика сердечного выброса в ортостазе

С другой стороны, с параметрами центральной гемодинамики были связаны и другие показатели автономной регуляции. Так, величина ВК КПБР (также как и АБР) была обратно связана с уровнем АДс в покое ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ ) и АДд в покое

( $r = -0,04$ ;  $p < 0,05$ ), тогда как с комплаентностью артерий связь была положительной ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ).

Холодовая вазоконстрикция также обратно коррелировала с уровнем АДд:  $r = -0,38$ ;  $p < 0,005$ , тогда как с уровнем АДс выявлялась лишь слабая корреляция:  $r = -0,29$ ;  $p = 0,09$ . В ортостазе прирост АДд и ОПСС были обратно связаны с выраженностью холодовой вазоконстрикции:  $r = -0,34$  и  $r = -0,46$ ;  $p < 0,005$  и  $p < 0,001$ , соответственно. При этом отмечена положительная связь с динамикой ударного объема:  $r = 0,34$ ;  $p < 0,005$ . Это говорит о том, что у лиц с высокой ХВК прирост АДд и ОПСС в ортостазе был менее выражен, тогда как ударный объем снижался в меньшей степени. Это свидетельствовало о более рациональном ответе системной гемодинамики на ортостатическую нагрузку.

Уровень диастолического АД зависел обратно ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ), а степень его прироста в ортостазе – прямой связью ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,005$ ) от величины метабоорефлекса (повышения АДд в ответ на статическую нагрузку).

Из всех гемодинамических параметров лишь комплаентность артерий была связана с индексом Вальсальвы положительной корреляционной связью ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,01$ ), тогда как с величиной этого параметра коррелировало сразу несколько параметров ортостатической реактивности (табл. 17).

Таблица 17 – Корреляционная зависимость между индексом Вальсальвы и ортостатической изменчивостью параметров центральной гемодинамики у здоровых добровольцев

Параметр	$r_s$	$p$
АДс <sub>орт.</sub>	-0,24	<0,01
ЧСС <sub>орт.</sub>	0,41	<0,001
УО <sub>орт.</sub>	-0,30	<0,001

Примечание: АДс<sub>орт.</sub> – систолическое артериальное давление, ЧСС<sub>орт.</sub> – частота сердечных сокращений, УО<sub>орт.</sub> – ударный объем в ортостазе

Таким образом, величина хронотропного потенциала связана с комплаентностью, отражающей эластические свойства артерий. Увеличение этого

параметра ассоциируется с большим приростом ЧСС в сочетании с более выраженным снижением уровня АД и ударного объема в ортостазе, вероятно, в связи с более выраженным подавлением симпатотонического ответа гемодинамики на нагрузку.

Кроме того, очевидно, что и артериальный, и кардиопульмональный барорефлексы у здоровых лиц ассоциируются с меньшей величиной артериального давления, а также с меньшим его снижением во время ортостатической пробы.

Учитывая, что некоторые гемодинамические параметры и ряд показателей автономной регуляции меняются с возрастом, выполнялась отдельная оценка и сравнительный анализ этих величин у добровольцев молодого возраста (до 35 лет) и в группе зрелого возраста старше 35 лет. В анализ не были включены 6 человек, возраст которых на момент исследования был менее 18 лет.

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

Добровольцы молодого возраста составляли примерно 2/3 от общего обследованных из группы контроля. Средний возраст и антропометрические данные групп сравнения представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Общая характеристика здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста

Признак	Моложе 35 лет (n=96)	Старше 35 лет (n=51)	p
Возраст, годы	24±5	47±9	<0,001
Масса тела, кг	63,7±13,2	65,6±11,1	0,39
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,6±3,5	23,2±3,2	<0,01
Отягощенная наследственность, %	69±50	28±46	<0,005

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Несмотря на недостоверные различия в массе тела, у пациентов старшего возраста был несколько больше ИМТ. В зрелом возрасте реже встречались лица с отягощенным семейным анамнезом, что является закономерным, так как с годами большее число лиц с отягощенной наследственностью по ГБ успевает ее реализовать и, следовательно, имея повышенное АД, не может быть включено в группу контроля.

Как видно из таблицы 19, у добровольцев старшей группы величина артериального барорефлекса была меньше как в покое, так и во время ортостатической пробы. Вместе с тем, в процессе ортостаза наблюдалось большее его снижение.

Таблица 19 – Показатели автономной регуляции у здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста

Показатели автономной регуляции	Моложе 35 (24±5) лет, n=96	Старше 35 (47±9) лет, n=51	p
АБР лежа, мс/мм рт. ст.	18,56±11,60	8,91±4,810	<0,001
АБР стоя, мс/мм рт. ст.	6,48±4,04	4,65±2,711	<0,05
d АБР <sub>орт</sub> , мс/мм рт. ст.	-9,96±10,83	-3,41±2,824	<0,001
ИВ, отн. ед.	2,21±0,46	1,85±0,384	<0,001
ДП, мм рт. ст.	16,67±6,01	14,15±4,592	<0,05
ОСК, мл/100 см <sup>3</sup> ×мин	5,05±3,16	6,22±3,849	0,23
ВК КПБР, отн. ед.	0,27±0,17	0,28±0,096	0,92
ВК ХВК, отн. ед.	0,40±0,13	0,41±0,188	0,74

Примечание: АБР – артериальный барорефлекс, d АБР<sub>орт</sub> – динамика артериального барорефлекса в ортостазе, 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 – холодовая вазоконстрикция сосудов предплечья

В группе лиц старше 35 лет ИВ был меньше, что свидетельствовало о снижении хронотропного потенциала и реакция АД на динамометрическую пробу.

Вместе с тем, не выявлено различий в величине ни кожно-мышечного кровотока, ни его динамики в ответ на деактивацию КПБР и на аппликацию холода.

Кроме того, у добровольцев из старшей возрастной группы отмечалось снижение комплаентности артерий, тогда как достоверных различий в других гемодинамических параметрах в состоянии покоя выявлено не было (табл. 20). Следует отметить, что наблюдалась тенденция к повышению АДс у лиц старше 35 лет, не достигавшее, однако, порога достоверности.

Таблица 20 – Гемодинамические параметры в покое и во время ортостатической нагрузки у здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста

Показатель	Моложе 35 лет, n=96	Старше 35 лет, n=51	p
АДс	118,16±13,33	122,10±10,112	0,09
КМА	2,32±0,54	1,98±0,438	<0,001
d АДс <sub>1 мин</sub>	0,10±10,08	-4,15±11,839	<0,05
d ЧСС <sub>1 мин</sub>	15,86±9,14	8,84±7,052	<0,001
d КМА <sub>1 мин</sub>	0,09±0,17	0,00±0,288	<0,05
d СВ <sub>1 мин</sub>	-0,04±0,77	-0,32±0,920	0,06
d АДс <sub>орт</sub>	-2,72±10,20	-7,38±12,541	<0,05
d АДд <sub>орт</sub>	5,47±6,11	2,06±7,696	<0,01
d ЧСС <sub>орт</sub>	20,57±10,52	13,64±7,918	<0,001
d КМА <sub>орт</sub>	-0,11±0,15	-0,04±0,264	<0,05

Примечание: d – динамика показателя во время ортостатической пробы, <sub>1 мин</sub> – в первую минуту ортостаза, <sub>орт</sub> – за весь период ортостаза, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, КМА – комплаентность артерий, ЧСС частота сердечных сокращений, СВ – сердечный выброс

Вместе с тем, во время ортостатической нагрузки выявлялись отчетливые различия изменчивости целого ряда гемодинамических параметров. Так, в подгруппе старшего возраста сильнее снижается АДс как в нициальный период, так и на протяжении всего ортостаза, а при длительном ортостазе прирост диастолического АД оказался ниже. ЧСС в старшей группе, наоборот, нарастает

значительно меньше. В этой группе в меньшей степени снижается комплаентность артерий. Кроме того, на первой минуте ортостаза у лиц старше 35 лет отмечается тенденция к снижению сердечного выброса, тогда как у молодых добровольцев это снижение вообще отсутствует. Реакция систолического АД на холодовой стресс в старшей группе оказалась также более значимой –  $\Delta$  АДс:  $5,9 \pm 6,2$  и  $13,1 \pm 8,7$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ .

Еще более выраженными между подгруппами оказались отличия показателей ВСП и кросс-спектра ритма и АД (табл. 21). Изменения затрагивали все диапазоны variability ритма. Кроме того, с возрастом менялось соотношение низко- и высокочастотного диапазонов, с соответствующим увеличением симпатовагального индекса.

Во время ортостаза снижение ВСП у молодых было более динамичным. Вместе с тем, ВАД, как и его динамика на ортостатическую нагрузку, в группах не различалась.

Выявленные различия с одной стороны, свидетельствуют о том, что возрастные изменения касаются в большей степени регуляции ритма сердца, тогда как сосудистая реактивность, сосудистый тонус и периферический кровоток меняются в значительно меньшей степени. Вместе с тем наблюдается возрастное снижение комплаентности артерий, которое в сочетании со снижением хронотропной реактивности приводит к некоторому снижению ортостатической толерантности, проявляющейся бóльшим снижением АДс и меньшим приростом АДд в ортостазе.

Таблица 21 – Вариабельность сердечного ритма и кросс-спектра ритма и АД здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста

Показатель		Моложе 35 лет, n=96	Старше 35 лет, n=51	p
ВСП, $mc^2$	VLF	3119,4 $\pm$ 4167,0	1555,4 $\pm$ 1387,0	<0,05
	LF	3759,6 $\pm$ 4751,9	1855,0 $\pm$ 2905,0	<0,05
	HF	3719,5 $\pm$ 7008,9	947,0 $\pm$ 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, 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
dBCP, мс <sup>2</sup>	dVLFr	-1342,14±4125,82	7,57±1355,12	<0,05
	dHFPr	-2526,70±4711,52	-338,88±1293,53	<0,005
	dTPr	-4307,44±10592,25	-412,13±4312,27	<0,05

Примечание: BCP – вариабельность сердечного ритма, d – динамика спектра в ортостазе, VLF – свехнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, LF norm и HF norm – нормализованный низкочастотный и высокочастотный компоненты, LF/HF – симпатовагальный индекс

Данное обстоятельство может объяснять нарастающую частоту ортостатических обмороков в пожилом возрасте. Подтверждением этому служит прямая корреляционная зависимость между исходным значением КМА, с одной стороны, и динамикой АДс ( $r=0,24$ ;  $p<0,004$ ) и (АДд ( $r=0,25$ ;  $p<0,004$ ) в ортостатическом периоде. Другими словами, у обследованных с низкой комплаентностью артерий АД при переходе в ортостаз снижается больше. В свою очередь, изменение КМА в ортостазе было меньшим у пациентов с исходно низким показателем эластичности:  $r=-0,28$ ;  $p<0,001$ . При этом выявлялась отрицательная корреляция динамики комплаентности с АДс ( $r=-0,68$ ;  $p<0,001$ ) и АДд ( $r=-0,86$ ;  $p<0,001$ ). Незначительное уменьшение комплаентности ассоциировалась с большим снижением АД в ортостазе.

С другой стороны, большой прирост АД на холодовой стресс указывает на патофизиологический субстрат изолированной систолической гипертензии пожилых.

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

Для выявления наследуемых гемодинамических и регуляторных особенностей проводился анализ этих факторов у потомков с артериальной гипертензией в сравнении с лицами, не имеющими родственников первой линии родства, больных артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями.

С учетом различной частоты встречаемости потомков родителей с отягощенной наследственностью в популяции добровольцев молодого и пожилого возраста, а также возрастные особенности автономной регуляции, исследование проводилось в группе, нормализованной по возрасту. Популяция была разделена на 2 подгруппы: молодого и старшего возраста.

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.

Вместе с тем, сравнение параметров автономной регуляции и гемодинамики выявило существенные различия, касающиеся ряда параметров. Данные по группам представлены в таблице 22.

Как видно из таблицы 22, у добровольцев с отягощенным семейным анамнезом величина артериального барорефлекса оказалась меньше, тогда как симпатовагальный индекс, наоборот, – выше. В ортостазе в этой группе, начиная с первой минуты, отмечалось самое значительное снижение сердечного выброса, которое компенсировалось наиболее выраженным приростом ОПСС. Вместе с тем, во время проведения холодовой пробы у добровольцев с отягощенной

наследственностью отмечалось значительно меньшее увеличение вариабельности артериального давления и кросс спектра. Кроме того, в этой группе меньше прирастало и артериальное давление.

Таблица 22 – Параметры автономной регуляции и системной гемодинамики у молодых пациентов с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом

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

Примечание: 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

Таким образом, в этой группе был снижен спонтанный АБР, отражающий контроль ритма сердца в ответ на колебания АД, хуже компенсировалось гидростатическое снижение венозного возврата, а также в меньшей степени прирастали симпатозависимые колебания ритма и давления в ответ на симпатотоническую холодovou пробу. Другими словами, на фоне некоторого

повышения симпатовагального соотношения в покое нейрогенная реактивность симпатической нервной системы была ниже.

В подгруппе добровольцев старшего возраста АБР у потомков с неотягощенной и отягощенной наследственностью достоверно не различался:  $10,8 \pm 4,0$  и  $8,8 \pm 3,2$ ;  $p > 0,05$ .

Вместе с тем, по сравнению с добровольцами с неотягощенной наследственностью у потомков родителей больных ГБ ОСК предплечья оказалось ниже ( $6,40 \pm 3,2$  и  $2,98 \pm 0,56$  мл/мин $\times 100$  см<sup>3</sup>), как и выраженность холодовой вазоконстрикции:  $0,50 \pm 0,14$  и  $0,27 \pm 0,12$  отн. ед.,  $p < 0,05$ , а также величина ВК КПБР:  $0,33 \pm 0,10$  и  $0,20 \pm 0,05$  отн. ед.;  $p < 0,05$ . У лиц с отягощенной наследственностью наблюдалась тенденция к снижению сердечного выброса, но достоверных различий в характере изменений гемодинамики и вариабельности гемодинамических параметров в покое и в ответ на симпатотонические тесты зарегистрировано не было.

Таким образом, у добровольцев старшей возрастной группы с отягощенной наследственностью наблюдается снижение периферического кровотока и его реактивности в ответ на снижение венозного возврата и холодовой стресс. Возможно, что именно из-за этих индивидуальных особенностей, в сочетании с тенденцией к снижению сердечного выброса, у лиц с отягощенной наследственностью длительное время сохраняется нормальный уровень артериального давления. Другими словами, некоторые параметры нейрогенного контроля и особенности гемодинамической реактивности, способствующие повышению его уровня у лиц молодого возраста, в зрелом возрасте являются факторами поддержания нормального уровня АД у лиц, имеющих отягощенную наследственность по артериальной гипертензии, способствуя более поздней ее манифестации и, вероятно, менее злокачественному течению.

### **3.2. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума**

В основную группу было включено 340 пациентов с гипертонической болезнью, которые были разделены на 3 подгруппы в зависимости от стадии заболевания согласно действующей классификации. Отдельно анализировались пациенты с ХСН II-IV ф. кл. 2а–3 стадии – 76 человек.

### **3.2.1. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов гипертонической болезнью I стадии (без поражения органов-мишеней)**

В группу пациентов без поражения органов мишеней, соответствующую ГБ I ст. включено 56 человек, средний возраст которых составил  $31,4 \pm 10,7$  года и не отличались по возрасту от группы контроля ( $30,6 \pm 12,2$  года;  $p > 0,05$ ).

При сравнительном анализе параметров гемодинамики в покое было установлено, что от контрольной группы пациенты с ГБ I ст. отличались лишь по уровню АД (табл. 23).

Таблица 23 – Гемодинамические параметры в покое у пациентов ГБ I ст. и в группе здоровых добровольцев

Показатель	Здоровые добровольцы	ГБ I ст.	p
АДс, мм рт. ст.	$119 \pm 13$	$135 \pm 19$	$< 0,001$
АДд, мм рт. ст.	$67 \pm 10$	$75 \pm 12$	$< 0,001$
ЧСС, уд/мин	$72 \pm 12$	$70 \pm 10$	0,41
КМА, мл/мм рт. ст.	$2,22 \pm 0,54$	$2,07 \pm 0,61$	0,15
СВ, мл/мин	$83 \pm 18$	$91 \pm 25$	$< 0,05$
ОПСС, мм рт. ст. $\times$ с/мл	$0,96 \pm 0,25$	$1,01 \pm 0,29$	0,31
УО, мл	$5,91 \pm 1,35$	$6,34 \pm 1,58$	0,11

Примечание: АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – COMPLAINTNESS артерий, СВ – сердечный выброс, ОПСС – общее периферическое сопротивление, УО – ударный объем

Раздельное сравнение добровольцев в зависимости от наследственности показало, что у здоровых лиц в отсутствие наследственной предрасположенности в покое ниже ударный объем:  $90,0 \pm 14,6$  и  $80,5 \pm 16,9$  мл;  $p < 0,05$  и сердечный выброс:  $6,4 \pm 1,3$  и  $5,6 \pm 1,2$  мл/мин;  $p < 0,05$ . Вместе с тем, у добровольцев с отягощенной наследственностью оба этих показателя не отличались от группы пациентов с ГБ ( $5,9 \pm 1,6$  мл/мин и  $83,3 \pm 19,7$  мл;  $p > 0,05$ ).

Изменение гемодинамических показателей в ответ на ортостатическую нагрузку между группами пациентов и добровольцами были схожими. Однако в первую минуту ортостаза в сравнении с группой контроля у пациентов ГБ I ст. меньше прирастала ЧСС:  $13,9 \pm 9,1$  и  $10,1 \pm 6,6$  уд/мин;  $p < 0,05$ , тогда как прирост ОПСС был более выраженным:  $0,03 \pm 0,22$  и  $0,13 \pm 0,28$  мм рт. ст.  $\times$  с/мл;  $p < 0,05$ .

Большинство параметров автономной регуляции были схожими в обеих группах (табл. 24). Однако у пациентов с ГБ I ст. индекса Вальсальвы был ниже, чем в группе контроля:  $1,8 \pm 0,4$  и  $2,1 \pm 0,5$ ;  $p < 0,005$ .

Таблица 24 – Параметры автономной регуляции у пациентов ГБ I ст. и в группе здоровых добровольцев

Показатель	Здоровые добровольцы	ГБ I ст.	p
АБР, мс/мм рт. ст.	$15,7 \pm 11,0$	$16,6 \pm 14,4$	0,12
ИВ, отн. ед.	$2,1 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,4$	$< 0,005$
ДП, мм рт. ст.	$15,9 \pm 5,7$	$14,0 \pm 7,1$	0,15
ОСК, мл/мин $\times$ 100 см <sup>3</sup>	$5,4 \pm 3,4$	$5,4 \pm 2,9$	0,98
ВК КПБР, отн. ед.	$0,28 \pm 0,15$	$0,22 \pm 0,20$	0,46
ХВК, отн. ед.	$0,40 \pm 0,15$	$0,31 \pm 0,13$	$< 0,05$

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

Кроме того, в сравнении с группой здоровых добровольцев у пациентов с ГБ I ст. была снижена реакция сосудов предплечья на холодной стресс:  $0,40 \pm 0,15$  и  $0,32 \pm 0,13$  отн. ед.;  $p < 0,05$ . При сопоставлении со здоровыми добровольцами с

неотягощенной наследственностью различия ХВК были еще более значимыми:  $0,32 \pm 0,13$  и  $0,45 \pm 0,15$  отн. ед.;  $p < 0,01$ , тогда как у добровольцев с отягощенной наследственностью параметр был сопоставим с группой больных:  $0,35 \pm 0,15$ ;  $p > 0,05$ .

Таким образом, снижение ХВК является отличительной чертой как здоровых добровольцев с отягощенной наследственностью, так и пациентов с начальными проявлениями гипертонической болезни. При этом, несмотря на различия эфферентного нейрогенного контроля ритма сердца, достоверных различий в величине артериального барорефлекса между группами получено не было.

При оценке variability ритма, АД и их совместной изменчивости было выявлено, что в сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с ГБ I ст. ВАД в высокочастотном диапазоне оказалась выше, чем в группе добровольцев:  $5,7 \pm 5,4$  и  $7,8 \pm 4,6$ ;  $p < 0,05$  (табл. 25), тогда как других различий выявлено не было.

Таблица 25 – Параметры variability ритма, АД и их совместной изменчивости у больных ГБ I ст. и в группе здоровых добровольцев

Показатель		Здоровые добровольцы	ГБ I ст.	p
BCP, мс <sup>2</sup>	VLF	2680±3672	1694±1840	0,13
	LF	3225±4389	2518±3122	0,37
	HF	2941±6109	1835±2517	0,30
	TP	8847±12380	6048±6643	0,20
	LF+HF	6166±10012	4354±5294	0,30
	LFnorm	57,3±17,6	58,5±14,8	0,70
	HFnorm	42,7±17,6	41,5±14,8	0,70
	LF/HF	1,9±1,7	1,8±1,3	0,66
BAД, мм рт. ст. <sup>2</sup>	VLF	38,8±32,5	40,0±37,1	0,84
	LF	23,5±17,2	26,4±24,8	0,41
	HF	5,7±5,4	7,8±4,6	<0,05
	TP	68,9±45,7	75,0±54,5	0,49
	LF+HF	29,1±20,4	34,1±26,5	0,22

Кросс-спектр, мс×мм рт. ст.	VLF	0,37±0,31	0,32±0,30	0,36
	LF	0,32±0,25	0,29±0,23	0,52
	HF	0,15±0,14	0,14±0,10	0,84
	TP	0,84±0,60	0,75±0,57	0,43
	LF+HF	0,46±0,36	0,43±0,31	0,59

Примечание: ВСР – вариабельность сердечного ритма, ВАД – вариабельность артериального давления, ВАД – вариабельность артериального давления, VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, LFnorm, HFnorm – нормализованный низко и высокочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс

При этом еще более значимые различия были выявлены в сравнении с добровольцами без отягощенной наследственности:  $5,0 \pm 3,0$  и  $7,8 \pm 3,9$  и мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ . Однако в сравнении с группой добровольцев с отягощенной наследственностью величина этого параметра у больных ГБ I ст. достоверно не отличалась:  $6,3 \pm 6,5$  и  $7,8 \pm 3,9$ ;  $p > 0,05$ .

Значение этой находки не вполне понятно, однако одним из объяснений может служить предположение, что у предрасположенных к ГБ субъектов нарушены механизмы кардиопульмонального сопряжения, дисфункция которых может проявляться повышением ВАД в дыхательном диапазоне. Подобная находка выявляется редко у больных с автономной недостаточностью (Fazan R. Jr., Dias da Silva V.J., Ballejo G., 1999). Таким образом, этот параметр может быть одним из маркеров врожденной автономной дисфункции, свидетельствующий о потенциальной возможности развития артериальной гипертензии.

Таким образом, пациенты в начальной стадии ГБ имеют склонность к гиперкинетическому типу кровообращения. При этом компенсация снижения венозного возврата в ответ на ортостатическую нагрузку у пациентов с ГБ хуже, чем у здоровых добровольцев, не имеющих отягощенного семейного анамнеза, и, вероятно, что это снижение компенсируется большим снижением комплаентности артериальных сосудов во время ортостатической нагрузки.



### **3.2.2. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов гипертонической болезнью II стадии (с поражением органов-мишеней без ишемической болезни сердца)**

Отдельно показатели гемодинамики и параметры автономной регуляции были проанализированы и у 120 пациентов с ГБ II ст., средний возраст которых составил  $54,1 \pm 12,2$  года. Средняя продолжительность заболевания равнялась  $17,3 \pm 12,4$  годам. Пациенты этой группы отличались рядом гемодинамических параметров и показателей автономного контроля, как от здоровых добровольцев, так и пациентов с ГБ I ст.

У больных ГБ II ст. в сравнении с контрольной отмечалось достоверное снижение артериального барорефлекса:  $6,5 \pm 3,3$  и  $15,7 \pm 11,0$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,001$ . В этой группе также было выявлено и снижение индекса Вальсальвы:  $1,76 \pm 0,40$  и  $2,11 \pm 0,47$ ;  $p < 0,001$ . ОСК предплечья в этой группе была выше, чем в группе контроля,  $6,8 \pm 3,4$  и  $5,4 \pm 3,4$ ;  $p < 0,05$ , тогда как ВК КПБР имел лишь тенденцию к снижению:  $0,18 \pm 0,17$  и  $0,28 \pm 0,15$ ;  $p = 0,06$  в силу большой внутригрупповой вариабельности. Вместе с тем, сравнительный анализ показателей, выполненный отдельно в группе здоровых добровольцев без отягощенной наследственности, выявил достоверное снижение вазомоторной реактивности как в ответ на уменьшение венозного возврата (ВК КПБР):  $0,18 \pm 0,17$  и  $0,30 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ , так и на холодовой стресс (ХВК):  $0,35 \pm 0,15$  и  $0,45 \pm 0,15$ ;  $p < 0,05$ .

При сравнении параметров автономной регуляции пациентов ГБ II ст. и I ст. выявлено лишь снижение АБР у пациентов:  $6,5 \pm 3,3$  и  $16,6 \pm 14,4$ ;  $p < 0,001$ .

Сравнение показателей ВСР, ВАД и кросс-спектра выявило снижение плотности мощности спектра ВСР во всех диапазонах (данные приведены в таблице 26) несмотря на выраженную внутригрупповую изменчивость параметров в группе контроля. Такие же высокодостоверные различия показателей наблюдались и между группами I ст. и ГБ II ст. При этом, как отмечено выше, различий показателей между группами пациентов с ГБ I и контролем выявлено не было.

Таблица 26 – Вариабельность сердечного ритма у пациентов ГБ II ст., ГБ I ст. и в группе здоровых добровольцев

Показатель	ГБ II ст.	Контроль	p	ГБ I ст.	p
VLF, мс <sup>2</sup>	1069 9±1131	2680±3672	0,001	2687±3371	0,001
LF, мс <sup>2</sup>	983±990	3225±4389	0,001	3498±3476	0,001
HF, мс <sup>2</sup>	738±1152	2941±6109	0,005	2709±3002	0,001
TP, мс <sup>2</sup>	2791±2724	8847±12380	0,001	8896±8342	0,001
LF+HF, мс <sup>2</sup>	1721±1950	6166±10012	0,001	6208±6000	0,001

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая вариабельность, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов

Спектральная мощность ВАД между группами ГБ II ст. и контролем отличалась лишь в высокочастотном диапазоне и была значительно выше, чем у здоровых добровольцев:  $9,5 \pm 7,7$  и  $5,7 \pm 5,4$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ , не отличаясь при этом от ее значения в группе пациентов с ГБ I ст. ( $7,1 \pm 3,9$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$ ).

Вместе с тем, установленные и выраженные отличия кросс-спектра, которые были ниже у пациентов ГБ II ст. во всех диапазонах, по сравнению как с группой контроля, так и с группой больных ГБ I ст. Данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Совместная вариабельность сердечного ритма и АД у пациентов ГБ I и II ст. и в группе здоровых добровольцев

Показатель	ГБ II ст.	Контроль	p	ГБ I ст.	p
VLF, мс×мм рт. ст.	0,22±0,19	0,37±0,31	0,001	0,39±0,37	0,01
LF, мс×мм рт. ст.	0,19±0,14	0,32±0,25	0,001	0,32±0,21	0,001
HF, мс×мм рт. ст.	0,09±0,07	0,15±0,14	0,005	0,17±0,11	0,001
TP, мс×мм рт. ст.	0,51±0,32	0,84±0,60	0,001	0,89±0,62	0,001
LF+HF, мс×мм рт. ст.	0,28±0,18	0,46±0,36	0,001	0,50±0,30	0,001

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая вариабельность, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов

Кроме того, у пациентов от группы контроля отличалась и динамика некоторых параметров ВСР, ВАД и кросс-спектра в ортостазе. У пациентов ГБ II ст. в ортостазе была меньше, чем в группе контроля степень снижения HF компонента ( $-426 \pm 1107$  и  $-1910 \pm 4164$ ;  $p < 0,001$ ) и общей мощности спектра ВСР ( $-3210 \pm 9412$  и  $-54 \pm 2380$ ;  $p < 0,05$ ). ВАД в WLF у пациентов, наоборот, нарастала значительно больше:  $10,3 \pm 35,1$  и  $0,2 \pm 37,2$ ;  $p < 0,05$ . При этом у больных ГБ II ст. кросс-спектр в низкочастотном диапазоне в меньшей степени нарастал:  $0,10 \pm 0,29$  и  $0,22 \pm 0,42$ ;  $p < 0,01$ . Схожие различия динамики ВСР в ортостазе были обнаружены и между группами ГБ II ст. и ГБ I ст., dHF:  $-425 \pm 1107$  и  $-1970 \pm 2730$ ;  $p < 0,001$  и dTP:  $-754 \pm 2380$  и  $-3547 \pm 7355$ ;  $p < 0,01$ .

Гемодинамические параметры в покое у пациентов с признаками поражения органов мишеней также имели некоторые отличия от группы контроля. В этой группе был больше ударный объем:  $89,9 \pm 26,1$  и  $82,9 \pm 17,9$  мл;  $p < 0,05$ , и имелась тенденция к повышению сердечного выброса:  $6,3 \pm 1,7$  и  $5,9 \pm 1,4$  л/мин,  $p = 0,08$ . При этом комплаентность артериальных сосудов была ниже:  $2,04 \pm 0,71$  и  $2,22 \pm 0,54$ ;  $p < 0,05$ . При сравнении с группой здоровых добровольцев с неотягощенной наследственностью было выявлено достоверные различия и в величине сердечного выброса ( $5,6 \pm 1,2$ ;  $p < 0,05$ ).

При этом гемодинамические параметры в покое не различались у пациентов с ГБ I и II ст.

Сравнительный анализ реакции гемодинамики в ортостазе продемонстрировал различия в изменении ЧСС, прирост которой в ортостазе у больных ГБ II ст. оказался меньше, чем у здоровых добровольцев (табл. 28). При этом у пациентов в ортостазе более выражено снижались комплаентность артерий и сердечный выброс, а в сравнении с добровольцами без отягощенной наследственности отмечено достоверно больший прирост уровня ОПСС.

Таблица 28 – Изменение гемодинамических параметров в ортостазе у пациентов ГБ II ст. в сравнении с ГБ I ст. и группой здоровых добровольцев без отягощенной наследственности

Показатель	ГБ II ст.	Контроль (ОтН)	p	ГБ I ст.	p
dАДс, мм рт. ст.	-2,3±10,8	-5,5±12,3	>0,05	-4,0±11,1	>0,05
dАДд, мм рт. ст.	3,8±6,6	3,1±8,4	>0,05	4,5±6,7	>0,05
dЧСС, уд./ мин	11,3±7,5	17,7±10,3	<0,001	18,6±10,3	<0,001
dКМА мл/мм рт. ст.	-0,13±0,23	-0,04±0,25	<0,005	-0,09±0,19	<0,05
dУО, мл	-23,0±14,6	-21,4±11,5	>0,05	-24,1±12,0	>0,05
dОПСС, мм рт. ст.×с/мл	0,19±0,26	0,10±0,30	<0,05	0,14±0,22	>0,05
dСВ мл/мин	-0,92±0,89	-0,51±0,92	<0,001	-0,71±0,91	<0,001

Примечание: d – динамика показателя в ортостазе, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – комплаентность артерий, УО – ударный объем, СВ – сердечный выброс, ОПСС – общее периферическое сопротивление, ОтН – неотягощенная наследственность

При этом достоверных различий динамики показателей в ортостазе у пациентов ГБ I и II ст. выявлено не было.

Таким образом, у пациентов с поражением органов-мишеней отмечается прогрессирование нарушений автономного контроля, заключающееся в снижении артериального барорефлекса и потенциала неспецифической кардихронотропной регуляции, ВСР во всех диапазонах, кросс-спектра, а также в нарастании высокочастотной составляющей ВАД и в дальнейшем снижении комплаентности артерий.

### 3.2.3. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов гипертонической болезнью III стадии (с ишемической болезнью сердца)

Было обследовано 88 пациентов с ГБ III ст., ИБС, диагностированной на основании анамнеза и инструментальных тестов. Средний возраст пациентов составил  $62,3 \pm 11,3$  года. В настоящую группу были включены пациенты с различными формами ИБС, за исключением пациентов с клинически значимой ХСН и/или фракцией выброса по Simpson менее 40%. В этой группе были пациенты, которые обследовались до и после реваскуляризации миокарда.

Параметры гемодинамики у пациентов с ГБ и ИБС имели ряд особенностей, которые отличали эту группу как от группы контроля, так и больных ГБ без ИБС.

В сравнении с группой контроля у пациентов с ИБС, как и у пациентов с ГБ II ст., отмечалось снижение АБР:  $6,7 \pm 3,8$  и  $15,7 \pm 11,0$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,001$ , индекса Вальсальвы:  $1,61 \pm 0,44$  и  $2,11 \pm 0,46$ ;  $p < 0,001$ , а также вазомоторного компонента кардиопульмонального барорефлекса:  $0,15 \pm 0,16$  и  $0,28 \pm 0,15$ ;  $p < 0,01$ , а в сравнении с добровольцами с неотягощенной наследственностью – и ХВК:  $0,33 \pm 0,13$  и  $0,45 \pm 0,15$ ;  $p < 0,01$ . При этом не было выявлено различий в объемной скорости кровотока, которая имела тенденцию к снижению по сравнению с пациентами с ГБ II ст.:  $5,3 \pm 2,3$  и  $6,7 \pm 3,4$ ;  $p = 0,08$ . Кроме того, у пациентов с ИБС был ниже, чем у больных ГБ II ст. и индекс Вальсальвы:  $1,61 \pm 0,44$  и  $1,76 \pm 0,40$ ,  $p < 0,05$ .

Анализ спектра сердечного ритма и АД позволил выявить, что у больных ИБС в сравнении с контролем также была ниже ВСР и кросс-спектр во всех спектральных диапазонах (табл. 29).

Изменения ВАД были разнонаправленными. У пациентов с ИБС отмечено снижение ВАД в низкочастотном диапазоне:  $16,9 \pm 10,5$  и  $23,5 \pm 17,2$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ , тогда как в высокочастотном, наоборот, была выше:  $8,1 \pm 7,3$  и  $5,2 \pm 5,4$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ .

Таблица 29 – Вариабельность сердечного ритма и совместная вариабельность ритма и АД у пациентов ГБ III ст., ИБС и в группе здоровых добровольцев

Показатель		ГБ, ИБС	контроль	p
BCP	WLF, мс <sup>2</sup>	1035±1180	2680±3672	<0,001
	НЧ, мс <sup>2</sup>	691±854	3225±4389	<0,001
	HF, мс <sup>2</sup>	424±579	2941±6109	<0,001
	TP, мс <sup>2</sup>	2150±2342	8847±12380	<0,001
	НЧ+HF, мс <sup>2</sup>	1115±1312	6166±10012	<0,001
Кросс-спектр	WLF, мс×мм рт. ст.	0,24±0,20	0,37±0,31	<0,01
	LF, мс×мм рт. ст.	0,13±0,10	0,32±0,25	<0,001
	HF, мс×мм рт. ст.	0,06±0,06	0,15±0,14	<0,001
	TP, мс×мм рт. ст.	0,44±0,31	0,84±0,60	<0,001
	LF+HF, мс×мм рт. ст.	0,19±0,13	0,46±0,36	<0,001

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая вариабельность, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов

Кроме того, у пациентов с ГБ III ст. динамика вариабельности сердечного ритма также имела характерные особенности. Как и у больных ГБ II ст., у больных с ИБС в сравнении с группой контроля была снижена динамика BCP в HF диапазоне ( $-42\pm 460$  и  $-1910\pm 4164$  мс<sup>2</sup>;  $p<0,01$ ), а также динамика TP ( $94\pm 260$  и  $-3210\pm 9412$  мс<sup>2</sup>). Также в этой группе выявлено снижение ортостатической динамики показателей ВАД: dLF:  $26\pm 47$  и  $41\pm 47$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p<0,05$ , а также динамики кросс-спектра в НЧ диапазоне:  $0,06\pm 0,19$  и  $0,22\pm 0,42$ ;  $p<0,005$ . Более того, у пациентов ИБС обнаружено, что динамика HF компонента была меньше и в сравнении с больными ГБ II ст.:  $-42\pm 460$  и  $-425\pm 1107$  мс<sup>2</sup>;  $p<0,01$ .

У больных ИБС комплаентность артерий была меньше ( $1,90\pm 0,55$ ) в сравнении с группой контроля ( $2,22\pm 0,53$ ;  $p<0,001$ ), тогда как величина общего периферического сосудистого сопротивления оказалась выше:  $1,08\pm 0,38$  и

0,96±0,25;  $p < 0,05$ . В отличие от группы ГБ II ст., у больных ИБС оказалось ниже диастолическое АД: 66±10 и 71±13 мм рт. ст., на фоне тенденции к снижению сердечного выброса: 5,6±1,8 и 6,3±1,7 л/мин,  $p = 0,07$ . При этом различий в ОПСС и величине ударного объема зарегистрировано не было.

В ортостазе у пациентов ИБС в первую минуту теста сильнее снижался сердечный выброс (-0,43±0,65 и -0,12±0,82 л/мин;  $p < 0,05$ ), тогда как различия его снижения в группах за весь период ортостаза было недостоверным: -0,13±0,32 и -0,09±0,19 л/мин,  $p > 0,05$ . При этом выявлено снижение прироста ЧСС как в первую минуту, так и на протяжении всего ортостаза у больных ИБС: 3,3±6,4 и 14±9,1 уд./мин  $p < 0,001$ ; 9,0±10 и 19±10 уд/мин;  $p < 0,001$ . В этой же группе сильнее снижалась и комплаентность артерий: -0,13±0,22 и -0,09±0,19;  $p < 0,05$ .

В сравнении с пациентами ГБ II ст. у больных ИБС наблюдалось лишь меньшее увеличение ЧСС в первую минуту теста: 3,3±6,4 и 6,2±5,5;  $p < 0,05$ , тогда как в целом за весь период, его динамика была сопоставимой: 9,0±10,3 и 11,3±7,5;  $p > 0,05$ .

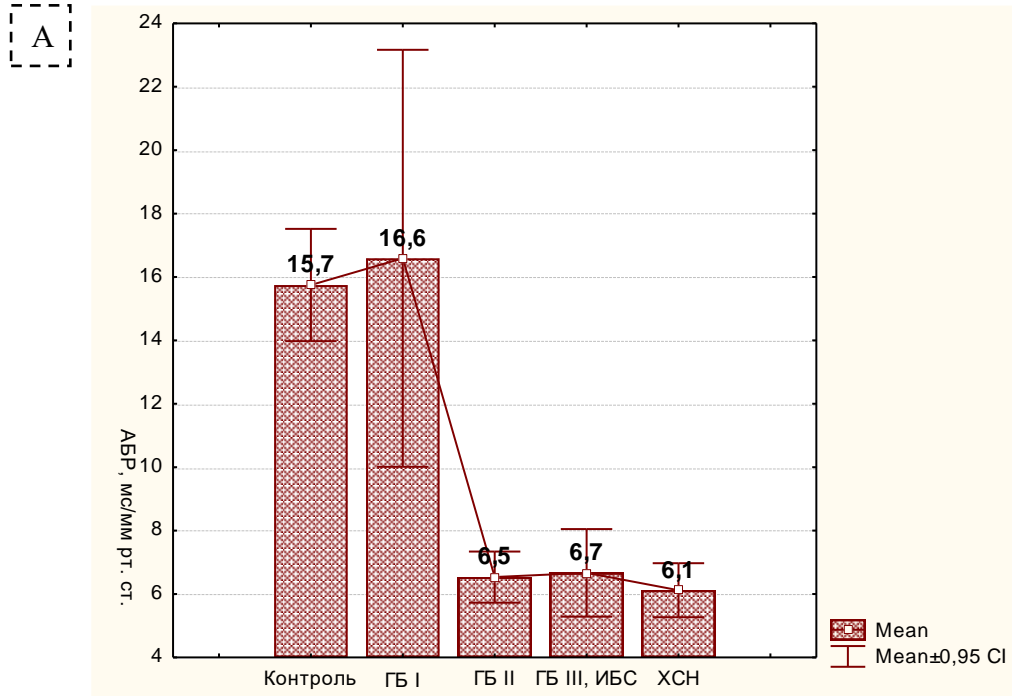
### **3.2.4. Гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью**

В исследование были включено 76 пациентов с ХСН, больные с ХСН, средний возраст которых составил 56,7±7,8 года. У 27 пациентов на момент обследования была выявлена фибрилляция предсердий, у остальных 49 пациентов – синусовый ритм.

Большая часть пациентов имела избыточную массу тела и ожирение и клинически значимую сердечную недостаточность, причем у большинства пациентов отмечалось значительное увеличение размеров полостей сердца. у половины пациентов наблюдались признаки дезадаптивного ремоделирования миокарда. Около четверти пациентов имели нарушения углеводного обмена. У большей части пациентов выявлены сложные желудочковые аритмии, включавшие

частую желудочковую экстрасистолию и пароксизмальную тахикардию. Пятая часть пациентов перенесла реваскуляризацию миокарда (в сроки не менее чем за 6 месяцев до обследования).

Оценка показателей автономной регуляции у пациентов позволила выявить, что у пациентов с ХСН наблюдается ряд характерных особенностей как в сравнении со здоровыми добровольцами, так и с пациентами из групп предшествующих этапов сердечно-сосудистого континуума. У больных ХСН артериальный барорефлекс ( $6,2 \pm 2,8$  мс/мм рт. ст.) оказался сниженным в сравнении как с общей контрольной группой:  $15,7 \pm 11,0$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,001$ , так и с группой здоровых добровольцев, нормализованной по возрасту:  $8,6 \pm 4,4$  мс/мм рт. ст.,  $p < 0,005$  (рис. 9). Также у больных ХСН была меньше и величина ИВ:  $1,43 \pm 0,26$  и  $1,85 \pm 0,38$ ,  $p < 0,001$ . Вместе с тем в этой группе обнаружено снижение как объемной скорости кровотока предплечья:  $4,2 \pm 2,3$  и  $6,0 \pm 3,7$  мл/100 см<sup>3</sup>×мин;  $p < 0,05$ , так и вазомоторная реактивность.





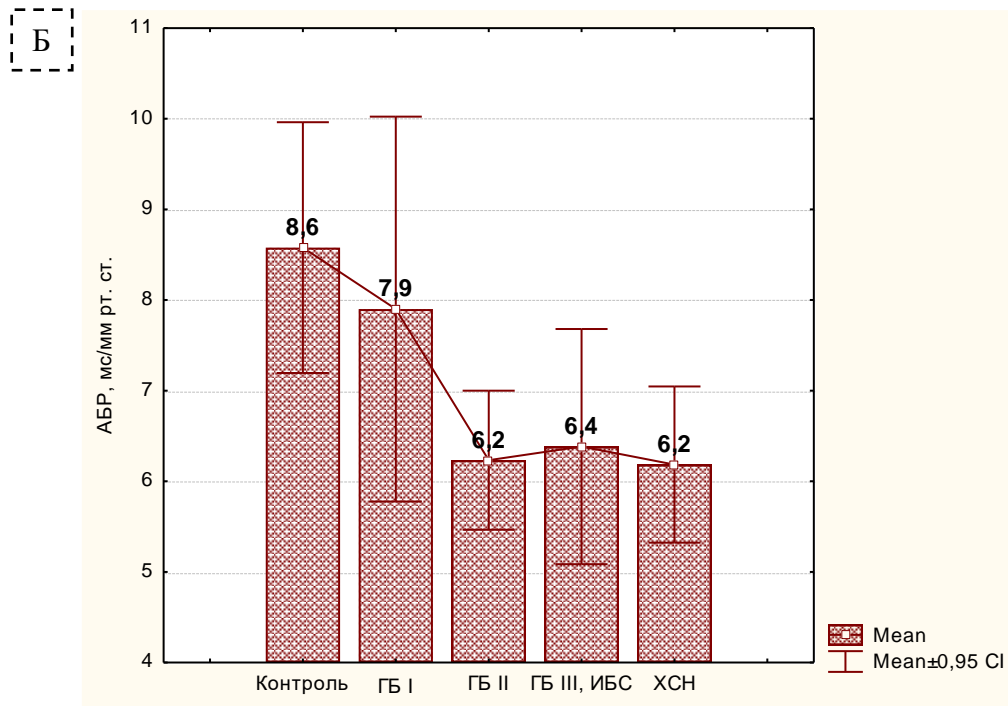


Рисунок 9 – Артериальный барорефлекс у здоровых добровольцев и группах пациентов: (А) – в общей группе, (Б) – в группе, нормализованной по возрасту

Наблюдалось уменьшение вазоконстрикторного ответа в ответ на холодовой стресс:  $0,30 \pm 0,13$  и  $0,41 \pm 0,18$  отн. ед.;  $p < 0,05$ , а также тенденция к снижению прироста ответа АДд на динамометрическую пробу:  $12,0 \pm 6,4$  и  $14,2 \pm 4,6$  мм рт. ст.;  $p = 0,066$ , что свидетельствовало об уменьшении потенциала как хронотропной, так и вазомоторной реактивности.

Вместе с тем, в группе ХСН в сравнении с пациентами ГБ 2 и 3 ст., различий величины артериального барорефлекса обнаружено не было:  $6,2 \pm 2,8$ ,  $6,2 \pm 2,3$  и  $6,4 \pm 3,4$  мс/мм рт. ст. (рис. 9). Однако отмечалось значимое снижение величины индекса Вальсальвы по сравнению общей группой пациентов без ХСН:  $1,70 \pm 0,38$  и  $1,43 \pm 0,26$ ;  $p < 0,01$ . Различия ИВ у пациентов с различной стадией ГБ, нормализованных по возрасту оказались не столь однозначны (рис. 10). Были выявлены различия ИВ между группами ХСН и пациентами из групп ГБ I ( $1,77 \pm 0,22$ ) и ГБ II ( $17,4 \pm 0,36$ );  $p < 0,001$  в обоих случаях, и лишь тенденция к различию показателя с группой ГБ, ИБС.

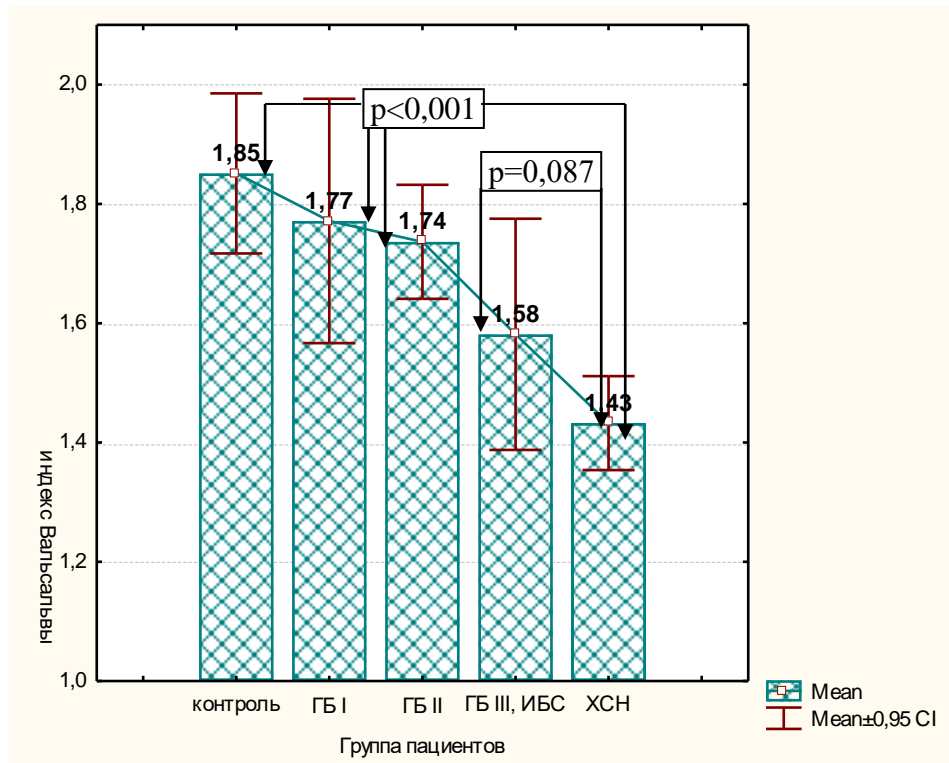


Рисунок 10 – Индекс Вальсальвы у здоровых добровольцев и в группах пациентов, нормализованных по возрасту

Это справедливо и в отношении динамометрической пробы. Так в сравнении с пациентами ГБ у больных ХСН отмечалось снижение прироста АДд на статическое напряжение:  $10,8 \pm 5,9$  и  $15,6 \pm 7,3$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$  (рис. 11). Различия были достоверными и в отношении групп с ГБ I ( $15,3 \pm 7,3$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ) и ГБ II ( $16,4 \pm 8,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), тогда как в сравнении с больными ГБ, ИБС достоверных различий выявлено не было ( $13,5 \pm 5,6$  мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ),.

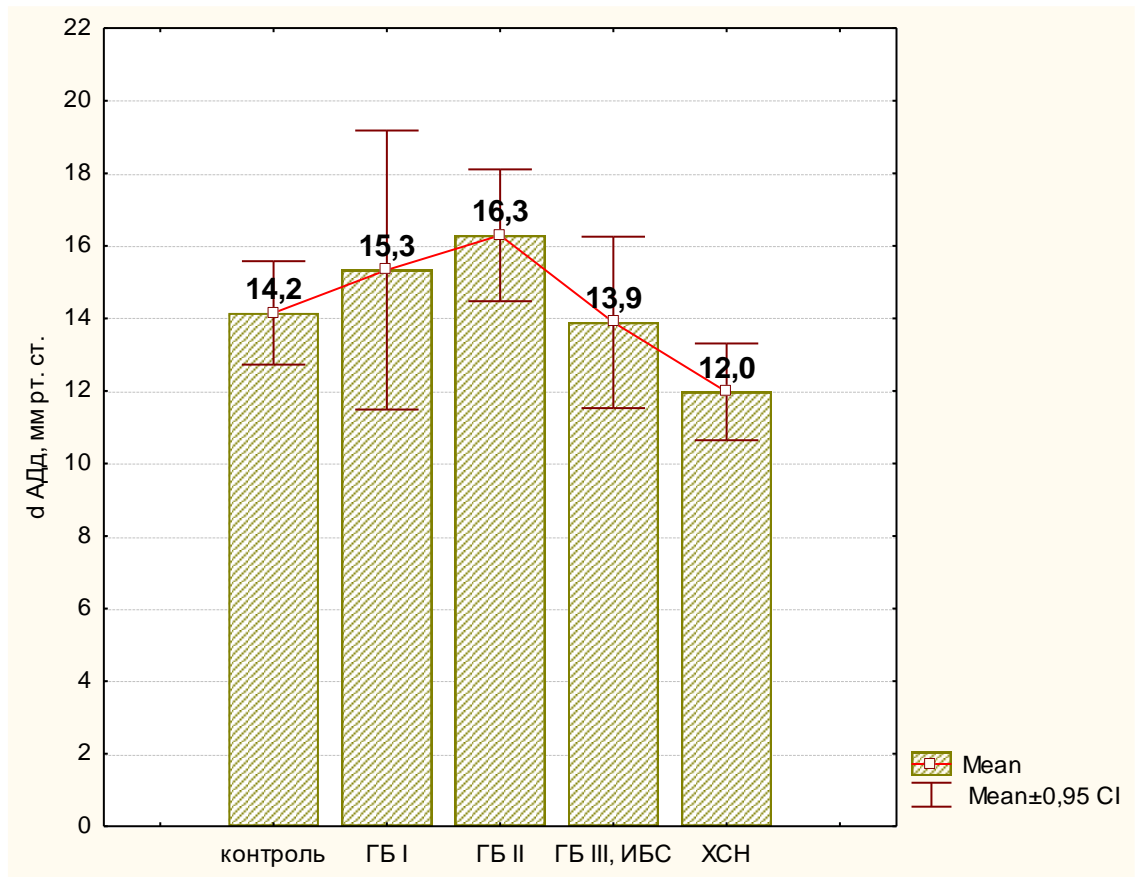


Рисунок 11 – Прирост диастолического АД (АДд) в ответ на динамометрическую пробу у здоровых добровольцев и в нормализованных по возрасту группах пациентов

ОСК кожно-мышечного кровотока у пациентов с ХСН оказалась ниже, чем у больных ГБ  $6,4 \pm 3,2$  и  $4,2 \pm 2,3$  мл/100 см<sup>3</sup>×мин;  $p < 0,001$ . При этом отличия были значимыми в сравнении с группой ГБ II ( $6,9 \pm 3,3$  мл/100 см<sup>3</sup>×мин)  $p < 0,001$ , тогда как в сравнении с пациентами ГБ I ст. и ГБ III ст., ИБС различия не выявлены ( $5,5 \pm 3,4$  мл/100 см<sup>3</sup>×мин и  $5,3 \pm 2,3$  мл/100 см<sup>3</sup>×мин, соответственно,  $p > 0,05$ ) – рисунок 12.

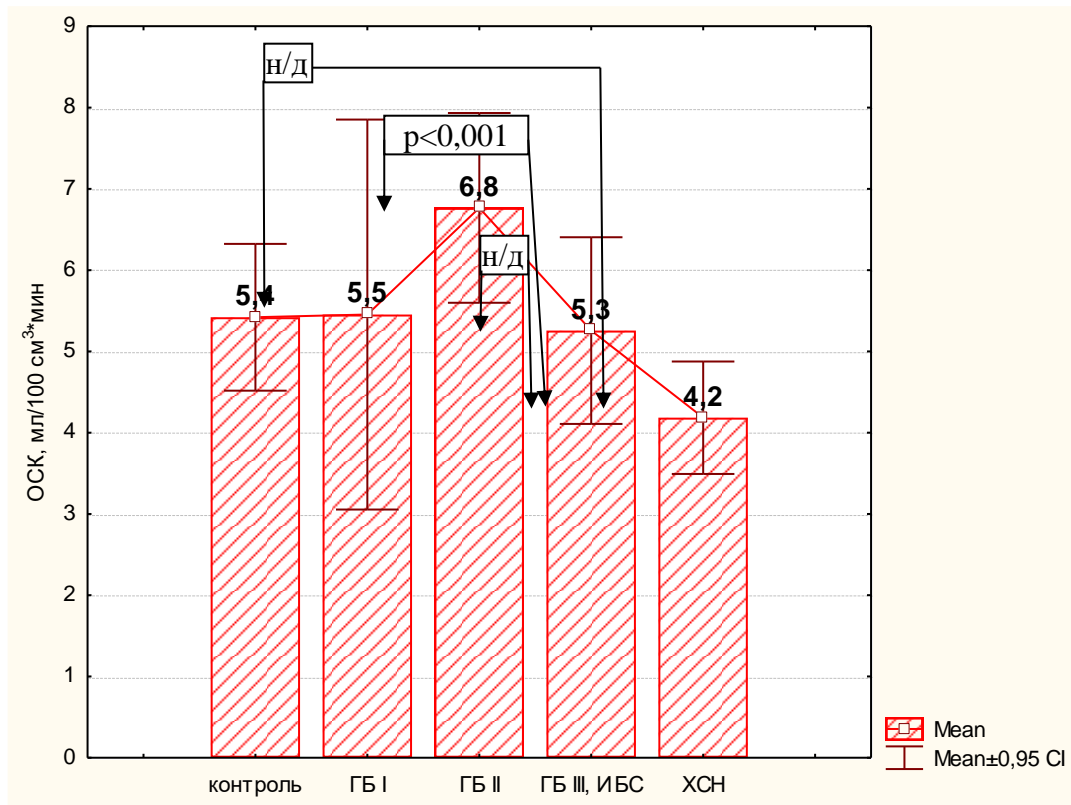


Рисунок 12 – Объемная скорость кожно-мышечного кровотока (ОСК) у здоровых добровольцев и в группах пациентов, нормализованных по возрасту

Различий в величине вазомоторных реакций на снижение венозного возврата и холодовой стресс в группах пациентов не обнаружено. Вместе с тем, вазомоторный компонент КПБР в группе больных ХСН с не ишемической кардиомиопатией ( $0,29 \pm 0,13$ ) был несколько выше, чем у пациентов с ГБ, ИБС ( $0,16 \pm 0,16$ ;  $p=0,051$ ).

При сопоставлении параметров variability ритма, АД и их совместной variability было установлено, что у больных ХСН изменялось не только по сравнению с группой контроля так и по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии – в процессе сердечно-сосудистого континуума (табл. 30).

Ортоstaticкая реактивность параметров ВСР у больных ХСН значимо отличалась лишь от группы молодых пациентов из групп здоровых добровольцев и больных ГБ I ст.

Таблица 30 – Параметры variability ритма сердца (BCP), артериального давления (BAД) и кросс-спектра (КС) у пациентов с ХСН, больных ГБ и группах контроля

Показатель		ХСН	Контроль	Контроль нормал.	ГБ I	ГБ II	ГБ III, ИБС
BCP, мс <sup>2</sup>	VLF	781±826	2680±3672*	1555±1402*	2763±3440*	1062±1147	1035±1180
	LF	525±659	3225±4389*	1456±1348*	3606±3530*	989±1005*	691±854
	HF	450±464	2941±6109*	808±1198#	2792±3056*	751±1168	424±579
	TP	1757±1708	8847±12380*	3820±3188*	9162±8467*	2803±2765*	2150±2342
	LF+HF	975±1042	6166±10012*	2264±2440*	6398±6091*	1739±1978*	1115±1312
	LFnorm	50,7±17,0	57,3±17,6*	66,6±13,4*	58,1±13,8#	57,8±18,6*	59,4±17,6*
	HFnorm	49,3±17,0	42,7±17,6*	33,4±13,4*	41,9±13,8#	42,2±18,6*	40,6±17,6*
	LF/HF	1,4±1,1	1,9±1,7*	2,6±1,8*	1,7±1,2#	1,9±1,6*	2,4±2,9*
BAД, мм рт. ст.	VLF	25,3±19,6	38,8±32,5*	34,2±25,2#	48,8±45,0*	34,8±33,2#	39,5±30,8*
	LF	10,2±8,2	23,5±17,2*	24,8±16,5*	25,0±21,3*	24,8±20,0*	16,9±10,5*
	HF	9,0±9,5	5,7±5,4*	6,5±6,9	7,2±4,0	9,5±7,8	8,1±7,3
	TP	45,3±28,7	68,9±45,7*	66,5±40,3*	81,8±63,1*	70,1±49,0*	65,4±36,3*
	LF+HF	19,2±14,5	29,1±20,4*	31,3±21,3*	32,2±23,5*	34,3±24,0*	25,0±13,2*
Кросс-спектр мс×мм рт. ст.	VLF	0,13±0,09	0,37±0,31*	0,28±0,21*	0,40±0,37*	0,22±0,19*	0,24±0,20*
	LF	0,07±0,07	0,32±0,25*	0,23±0,16*	0,34±0,20*	0,19±0,14*	0,13±0,108*
	HF	0,06±0,06	0,15±0,14*	0,09±0,12*	0,17±0,11*	0,10±0,07*	0,06±0,06*
	TP	0,28±0,19	0,84±0,60*	0,61±0,40*	0,92±0,63*	0,51±0,33*	0,44±0,31*
	LF+HF	0,13±0,11	0,46±0,36*	0,32±0,26*	0,51±0,30*	0,28±0,18*	0,19±0,13*

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая variability, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов

# – 0,05≤p<0,1, \* – p<0,05, в сравнении с группой пациентов с ХСН

Вместе с тем, прирост BAД в группе больных ХСН был значительно меньше и в сравнении с группами контроля, и с пациентами остальных групп, причем это касалось как низко-, так высокочастотного диапазона, а также общей мощности спектра (табл. 31).

Таблица 31 – Динамика параметров variability (BCP), артериального давления (BAD) и кросс-спектра (КС) у пациентов с ХСН, больных ГБ и группах контроля

Показатель		ХСН	Контроль	Контроль нормал.	ГБ I	ГБ II	ГБ III, ИБС
dBCP, мс <sup>2</sup>	VLF	-262±730	-962±3616	-35±1372	-951±2669	-194±1106	87±1518
	LF	-36±971	-338±3640	234±2035	-948±3799	-167±997	51±1270
	HF	-198±385	-1910±4164*	-238±1215	-2032±2791*	-443±1120	-43±460
	TP	-497±1632	-3210±9413*	-39±3722	-3932±7348*	-805±2385	95±2607
dBAD, мм рт. ст.	VLF	2,5±30,2	0,2±37,2	0,0±28,4	0,7±37,8	10,5±35,4#	14,1±45,1
	LF	8,6±14,5	41,4±47,4*	42,7±44,4*	40,3±44,6*	31,5±53,2*	26,3±42,8*
	HF	1,4±7,8	8,5±13,9*	9,8±13,8*	8,4±7,6*	6,5±13,2*	10,8±23,7*
	TP	12,7±41,3	50,5±77,8*	52,7±67,0*	49,8±68,0*	49,0±79,8*	51,5±73,6*
dКС, мс×мм рт. ст.	VLF	-0,02±0,10	-0,08±0,30	-0,03±0,18	-0,07±0,25	0,01±0,17	0,03±0,24
	LF	0,02±0,10	0,22±0,42*	0,17±0,29*	0,20±0,44*	0,09±0,27	0,06±0,19
	HF	-0,01±0,03	-0,01±0,12	0,02±0,12*	-0,04±0,10#	-0,01±0,08	0,02±0,07*
	TP	-0,01±0,19	0,14±0,67	0,16±0,49*	0,10±0,66	0,09±0,39	0,11±0,38#

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая variability, LF+HF – сумма низкочастотного и высокочастотного компонентов

# –  $0,05 \leq p < 0,1$ , \* –  $p < 0,05$ , в сравнении с группой больных с хронической сердечной недостаточностью

Параметры гемодинамики в покое у больных ХСН также имели ряд характерных особенностей (табл. 32).

Таблица 32 – Гемодинамические параметры в покое у пациентов с ХСН, больных ГБ и группах контроля

Показатель	ХСН	Контроль	Контроль нормал.	ГБ I	ГБ II	ГБ III, ИБС
АДс, мм рт. ст.	116±12	119±12*	122±10*	132±15*	135±21*	130±22*
АДд, мм рт. ст.	69±11	67±10	67±10	75±12*	71±13	66±10#
ЧСС, уд/мин	71±14	72±12	73±10	70±7	71±11	66±11*
КМА, мл/мм рт. ст.	2,23±0,70	2,22±0,54	1,95±0,43*	2,22±0,52	2,04±0,71#	1,90±0,55*
УО, мл	78±30	83±18*	79±16*	90±15*	90±26*	88±31
ОПСС,	1,12±0,37	0,96±0,25*	1,01±0,25#	0,99±0,27*	0,99±0,31*	1,08±0,39

мм рт. ст.×с/мл						
ВИЛЖ, с	0,28±0,04	0,32±0,02*	0,32±0,02*	0,33±0,02*	0,32±0,03*	0,32±0,04*
СВ, мл/мин	5,27±1,39	5,91±1,35*	5,69±1,10*	6,36±1,29*	6,28±1,72*	5,63±1,82

Примечание: АДс – систолическое артериальное давление, АДд – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – комплаентность артерий, УО – ударный объем, ОПСС – общее периферическое сопротивление, ВИЛЖ – время изгнания из левого желудочка, СВ – сердечный выброс

# –  $0,05 \leq p < 0,1$ , \* –  $p < 0,05$ , при сравнении с группой ХСН

В этой группе было выявлено снижение АДс, как в сравнении с пациентами с ГБ. Также в группе больных ХСН была ниже величина ударного объема и сердечного выброса, но выше значение ОПСС за исключением пациентов с ХСН и ИБС. Вместе с тем в этой группе отмечалось значительное снижение времени изгнания из левого желудочка, что, вероятно, связано с уменьшением сократительной способности этого отдела сердца. Реакция гемодинамических параметров на ортостатическую нагрузку у больных с ХСН была также отличной от большинства групп сравнения (данные представлены в таблице 33): во всех группах диастолическое АД прирастало более значительно, чем у больных с ХСН. Кроме того, в большинстве групп наблюдался прирост диастолического АД в первую минуту ортостаза, и лишь у пациентов с ХСН и ИБС оно снижалось, что, очевидно, связано с нарушением нейрогенных – наиболее быстрых механизмов адаптации к ортостазу.

Таблица 33 – Динамика гемодинамических параметров в ортостазе у пациентов с ХСН, больных ГБ и группах контроля

Показатель	ХСН	Контроль	Контроль нормал.	ГБ I	ГБ II	ГБ III, ИБС
do АДс, мм рт. ст.	-2,6±12,1	-4,0±11,1	-7,2±12,8#	-3,4±6,5	-2,3±10,8	-2,2±15,0
do АДд, мм рт. ст.	0,9±7,7	4,5±6,7*	2,0±7,9	6,4±6,3*	3,8±6,6*	4,3±9,6#
do ЧСС, уд/мин	5,4±8,0	18,6±10,3*	13,5±8,1*	20,9±10,7*	11,3±7,5*	9,0±10,3#
do КМА, мл/мм рт. ст.	-0,03± 0,32	-0,09±0,19#	-0,04±0,27	-0,17± 0,19#	-0,13± 0,23#	-0,13±0,33
do УО, мл	-13,4±14,9	-24,1±12,0*	-21,5± 10,1*	-29,6± 13,5*	-23,0± 14,6*	-21,5± 17,7*

d ОПСС, мм рт. ст. *с/мл	0,12±0,25	0,14±0,22	0,16±0,31	0,18±0,21	0,19±0,26	0,23±0,33*
d ВИЛЖ, с	-0,03±0,02	-0,07±0,02*	-0,06± 0,02*	-0,07± 0,02*	-0,06± 0,02*	-0,04± 0,04#
d СВ, мл/мин	-0,50±0,78	-0,71±0,91	-0,87± 0,85*	-0,58±1,31	-0,92± 0,89*	-0,91± 0,89*
d АДс <sub>1мин</sub> , мм рт. ст.	-4,5±10,2	-1,1±10,7*	-4,5±12,1	-0,49± 13,33	-2,8±12,2	-3,8±16,6
d АДд <sub>1мин</sub> , мм рт. ст.	-2,8±8,2	2,0±8,0*	0,15±8,61	3,0±9,0*	0,95±6,80*	-0,18± 10,14
d ЧСС <sub>1мин</sub> , уд/мин	1,6±6,5	13,9±9,2*	8,9±7,1*	11,3±6,5*	6,2±5,5*	3,3±6,4
d КМА <sub>1мин</sub> , мл/мм рт. ст.	0,12±0,36	-0,06±0,21*	0,00±0,29#	-0,10± 0,27*	-0,02± 0,22*	0,02±0,39
d УО <sub>1мин</sub> , мл	-4,0±14,3	-13,9±11,5*	-11,2± 11,3*	-17,8± 15,2*	-10,7± 13,9*	-9,8±12,3*
d ОПСС <sub>1мин</sub> , мм рт. ст. ×с/мл	-0,05±0,26	0,03±0,22*	0,06±0,32#	0,12±0,31*	0,07±0,26*	0,07±0,31#
d ВИЛЖ <sub>1мин</sub> , с	-0,01±0,02	-0,05±0,02*	-0,04± 0,02*	-0,04± 0,01*	-0,03± 0,01*	-0,03± 0,02*
d СВ <sub>1мин</sub> , мл/мин	-0,10±0,85	-0,12±0,82	-0,30±0,91	-0,18±1,30	-0,35±0,82	-0,43± 0,65*

Примечание: d – динамика параметров в ортостатическом периоде, <sub>1мин</sub> – динамика параметров в первую минуту ортостаза, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КМА – комплаентность артерий, УО – ударный объем, ОПСС – общее периферическое сопротивление, ВИЛЖ – время изгнания из левого желудочка, СВ – сердечный выброс

# –  $0,05 \leq p < 0,1$ , \* –  $p < 0,05$ , в сравнении с группой ХСН

У больных с ХСН прирост ОПСС в ортостазе был сопоставим с остальными группами, тогда как в первую минуту, когда компенсация снижения венозного возврата осуществляется за счет нейрогенного механизма, отмечалось его уменьшение в группе ХСН при закономерном приросте в остальных группах. Кроме того, в этой группе меньше прирастала ЧСС, как на первой, так и за весь ортостатический период, что при отсутствии пропорциональных изменений кардиоинотропного и вазомоторного барорефлекторного ответа косвенно



свидетельствовало об эфферентной дисфункции автономного контроля сердца и сосудов соответственно.

С другой стороны, в группе пациентов с ХСН снижение ударного объема в ортостазе было не столь значимым как в остальных группах, что могло обуславливаться менее значимым снижением венозного возврата под влиянием гравитации, как в первую минуту, так и в последующий период. Возможно, что эти особенности были обусловлены повышением объема циркулирующей плазмы и избыточным повышением центрального венозного давления.

Таким образом, большинство гемодинамических параметров и показателей автономной регуляции отличалось у пациентов группы ХСН не только от здоровых добровольцев, но и от пациентов более ранних этапов сердечно-сосудистого континуума.

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

Для определения закономерности динамики этих показателей по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии выполнялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

В ходе однофакторного дисперсионного анализа было установлено, что изменения артериального барорефлекса по мере развития сердечно-сосудистого континуума имели достоверные различия (рис. 13).

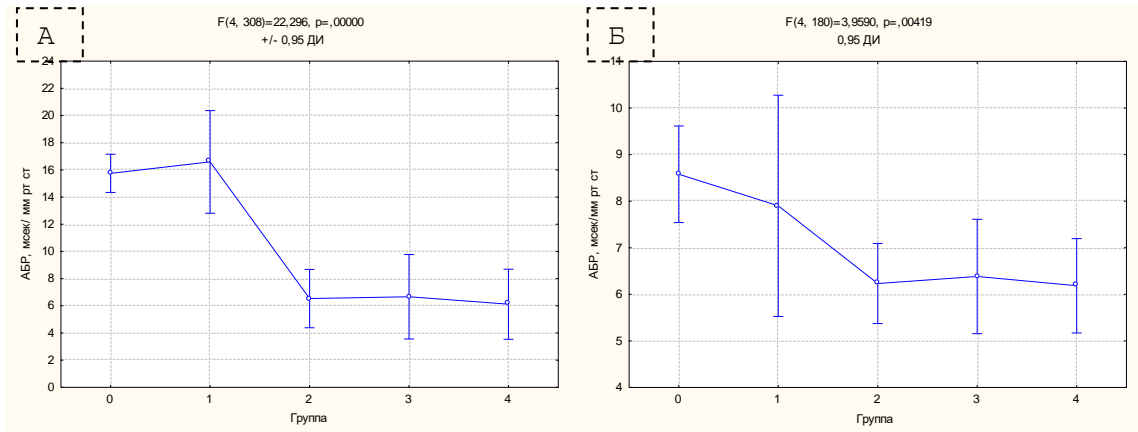


Рисунок 13 – Континуум спонтанного артериального барорефлекса по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

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

Различия наблюдались как в общей популяции, так и среди нормализованных по возрасту добровольцев и пациентов.

Характер распределения демонстрирует близкие значения средних величин этого показателя среди больных с поражениями органов мишеней, ИБС и ХСН, тогда как у добровольцев и больных ГБ без ПОМ, средние величины оказались сопоставимы между собой. Другими словами, качественные изменения барорефлекса наблюдаются при поражении органов мишеней.

Имелись достоверные различия индекса Вальсальвы по мере утяжеления стадии сердечно-сосудистого континуума (рис. 14). Однако динамика этого показателя была несколько иной. И в общей группе, и в нормализованной по возрасту отмечалось прогрессирующее снижение этого показателя по мере развития сердечно-сосудистого континуума. Так, максимальное значение ИВ было выявлено у здоровых, а минимальное – у больных ХСН (рис. 14).

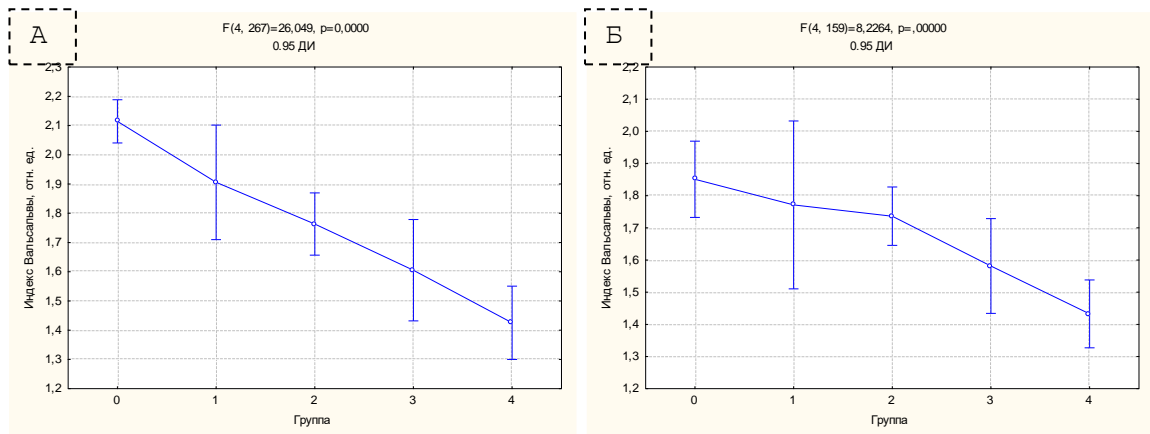


Рисунок 14 – Континуум индекса Вальсальвы по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

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

Величина реакции АД в ответ на ДП имела несколько иной характер. У больных с ГБ II ст. она была максимальной, а наименьшее значение наблюдалось у больных с ХСН (рис. 15). При этом характер распределения среди общей группы и у пациентов зрелого возраста был аналогичным.

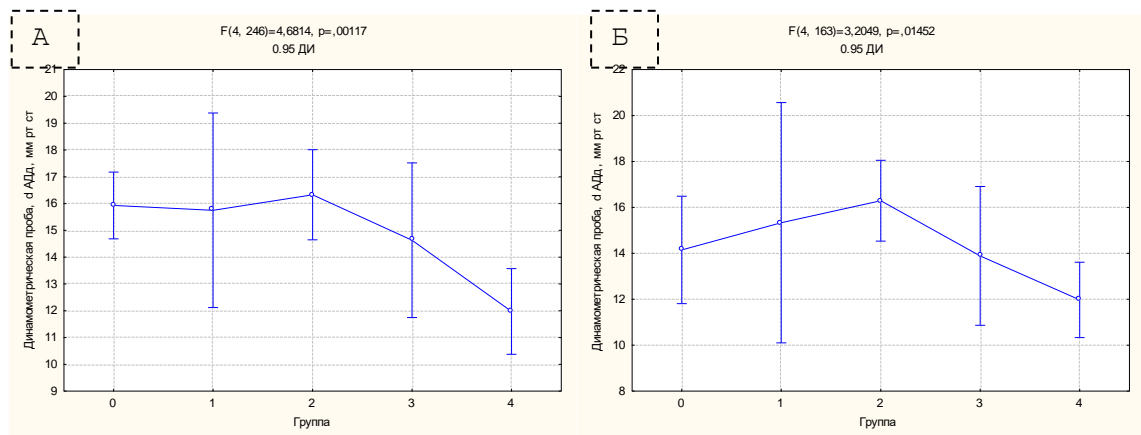


Рисунок 15 – Континуум динамометрической пробы по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

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

Вазомоторный компонент КПБР также имел некоторые особенности. По мере развития сердечно-сосудистого континуума выявлена тенденция к снижению показателя, однако, если в общей и нормализованной по возрасту группах максимальное его значение наблюдалось в группе контроля, тогда как минимальная величина была среди больных ГБ II и ИБС.

При этом у пациентов с сердечной недостаточностью величина ВК КПБР была несколько выше, чем у больных ИБС (рис. 16).

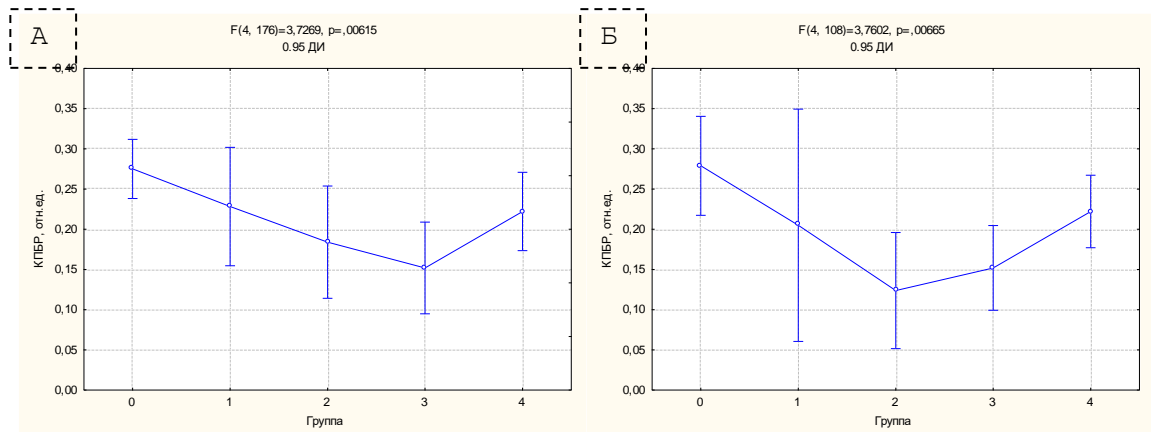


Рисунок 16 – Континуум вазомоторного компонента кардиопульмонального барорефлекса (ВК КПБР) по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

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

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов старшей возрастной группы ГБ II величина рефлекса была минимальной, тогда как среди больных с ИБС – сопоставимой вне зависимости от возраста. Другими словами барорефлекторная дисфункция у пациентов с ИБС не зависит от возраста, тогда как у пациентов с ГБ II она постепенно утяжеляется.

Холодовая вазоконстрикция имела некоторые особенности. Так, помимо прогрессирования расстройств холодовой вазоконстрикции по мере развития сердечно-сосудистого континуума (рис. 17), определявшего снижение показателя с накоплением патологических изменений, обращало на себя внимание еще одна особенность. Минимальное значение вазоконстрикции в ответ на аппликацию

холода было у больных ГБ зрелого возраста без признаков ПОМ. Возможно это свидетельствует о том, что снижение вазоконстрикции в этой группе обеспечивает кардио- и вазопротекцию или у этих пациентов имеются некоторые патогенетические особенности генеза артериальной гипертензии.

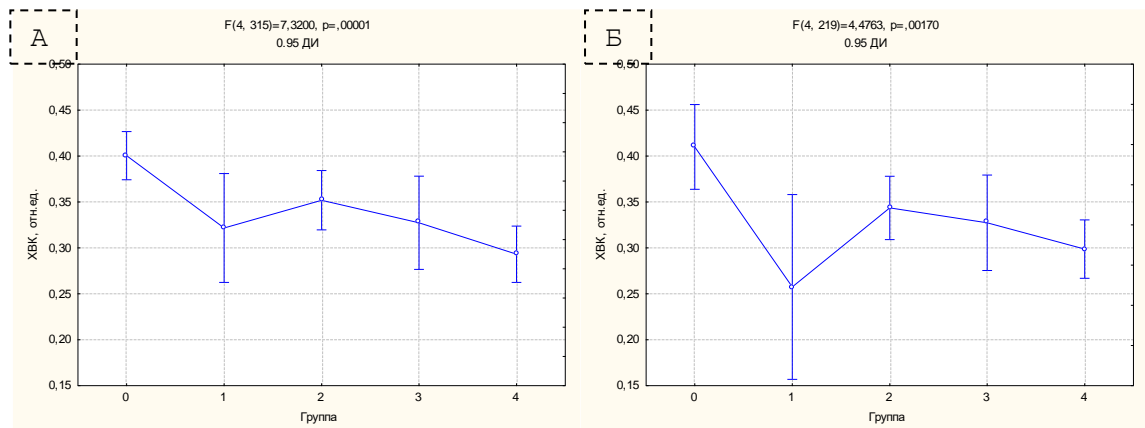


Рисунок 17 – Континуум холодовой вазоконстрикции по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов старше 40 лет

Примечание: 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

Как и периферический кровоток, так и сосудистое сопротивление с развитием континуума претерпевает также определенную эволюцию.

Выявляемые характерные черты системной гемодинамики по мере развития сердечно-сосудистого континуума представлялись вполне закономерными (рис. 18). При анализе совместного распределения сердечного выброса и ОПСС методом ANOVA выявлена следующая закономерность: по сравнению со здоровыми, у больных ГБ определялось повышение сердечного выброса в покое, как в общих группах, так и среди пациентов нормализованных по возрасту. У пациентов с ИБС отмечалось его отчетливое снижение, тогда как у больных ХСН значение было минимальным. При этом видимых ОПСС отличий между здоровыми и больными ГБ I-II стадии не определялось. Отчетливый пророст был характерен при присоединении ИБС и, особенно, ХСН.

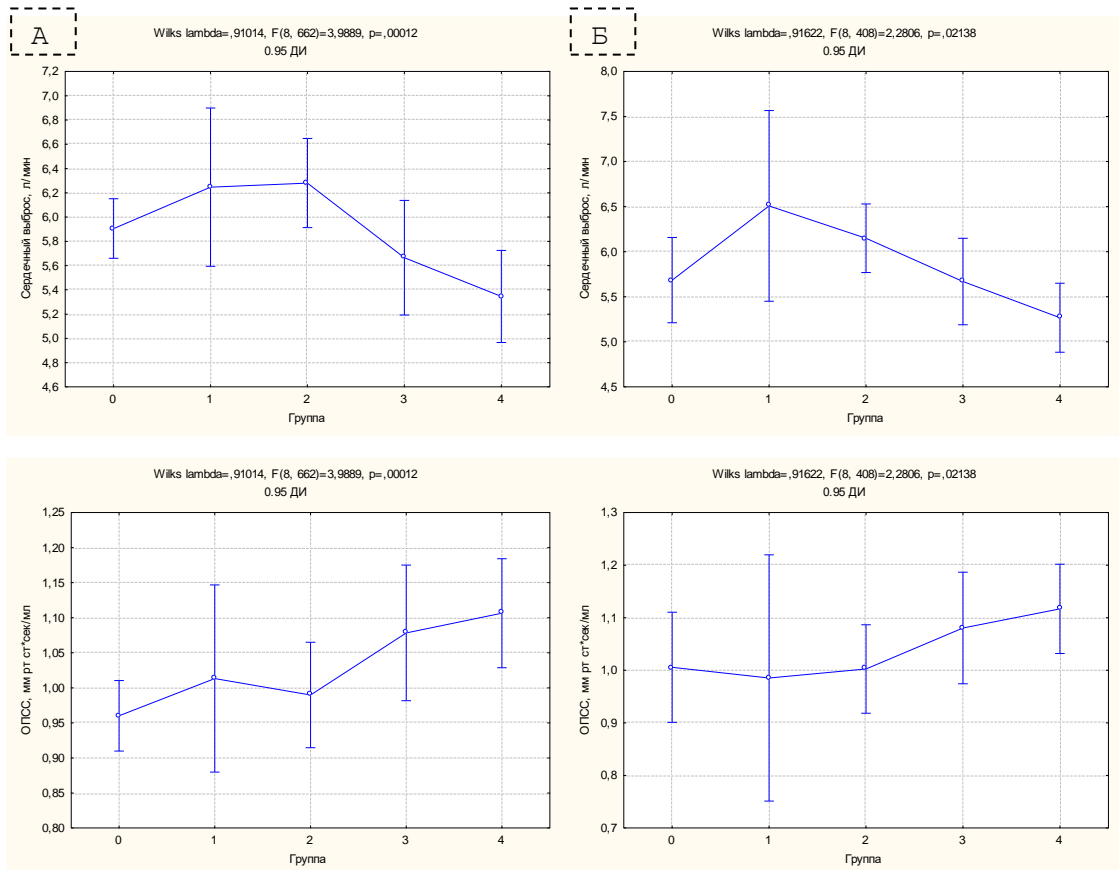


Рисунок 18 – Распределение сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

Примечание: ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

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 динамика диастолического АД так же менялась по мере развития сердечно-сосудистого континуума. Так, у больных ГБ I ст. реактивность была максимальной, тогда как у больных ХСН – минимальной, что свидетельствовало об ослаблении нейрогенных сосудистых реакций в этой категории больных (рис. 19).

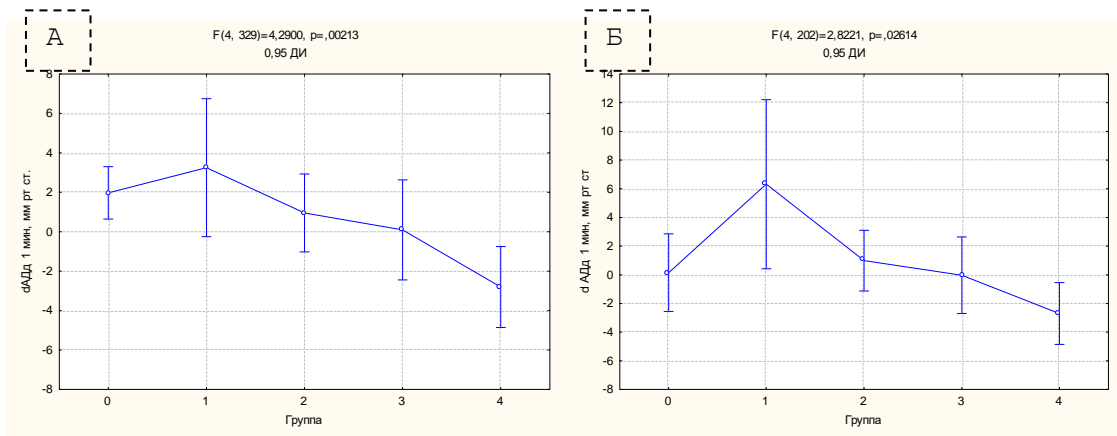


Рисунок 19 – Динамика диастолического АД в ортостазе у больных по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

Примечание: dADд 1 мин – динамика диастолического АД в первую минуту ортостаза  
 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

Вариабельность гемодинамических параметров также имела ряд закономерностей в процессе сердечно-сосудистого континуума. Вариабельность сердечного ритма во всех диапазонах была максимальной у здоровых добровольцев, тогда как в VLF и LF диапазонах у больных ХСН (рис. 20). При этом в HF диапазоне вариабельность была ниже всего в группе больных ИБС. Нормализация по возрасту привела к резкому снижению ВСР во всех диапазонах у здоровых добровольцев и пациентов с больных ГБ I ст. И, если в общей группе ВСР у здоровых и больных без ПОМ показатели были сопоставимые, в нормализованных группах наблюдались достоверные различия: в VLF –  $1554,9 \pm 1402,3$  и  $948,8 \pm 405,9$ ;  $p < 0,005$ , в LF –  $1456,3 \pm 1348,2$  и  $1164,9 \pm 562,7$ ;  $p < 0,05$  и в HF  $807,7 \pm 1198,1$  и  $694,6 \pm 488,9$ ;  $p < 0,05$  соответственно, то есть у пациентов зрелого и пожилого возраста наблюдалось снижение ВСР уже на стадии I ст. ГБ. Вместе с тем различия ВСР в HF диапазоне по мере развития сердечно-сосудистого континуума не наблюдалось, тогда как в LF диапазоне ВСР снижалась при переходе на каждый последующий этап континуума.

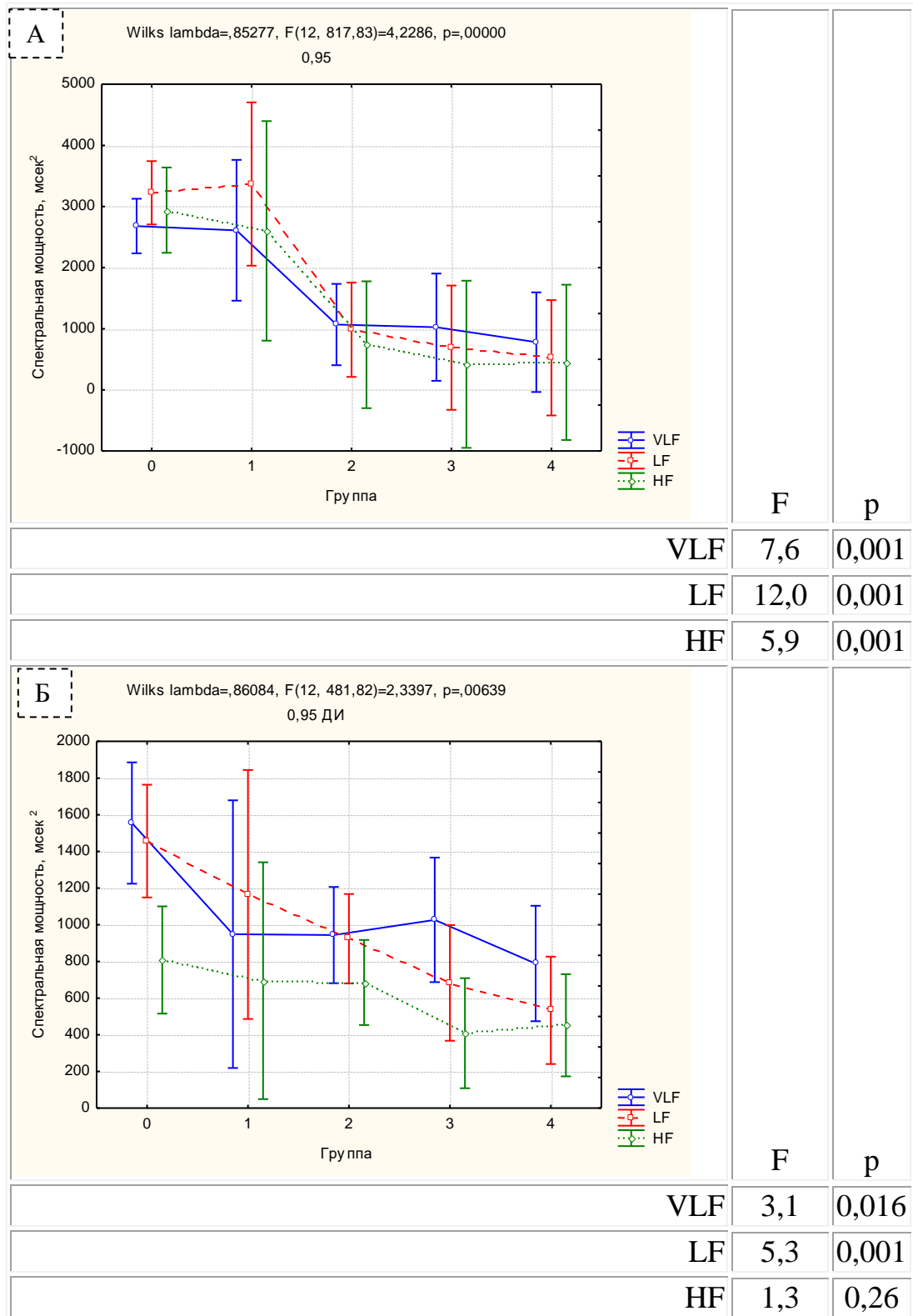


Рисунок 20 – Вариабельность сердечного ритма у больных по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

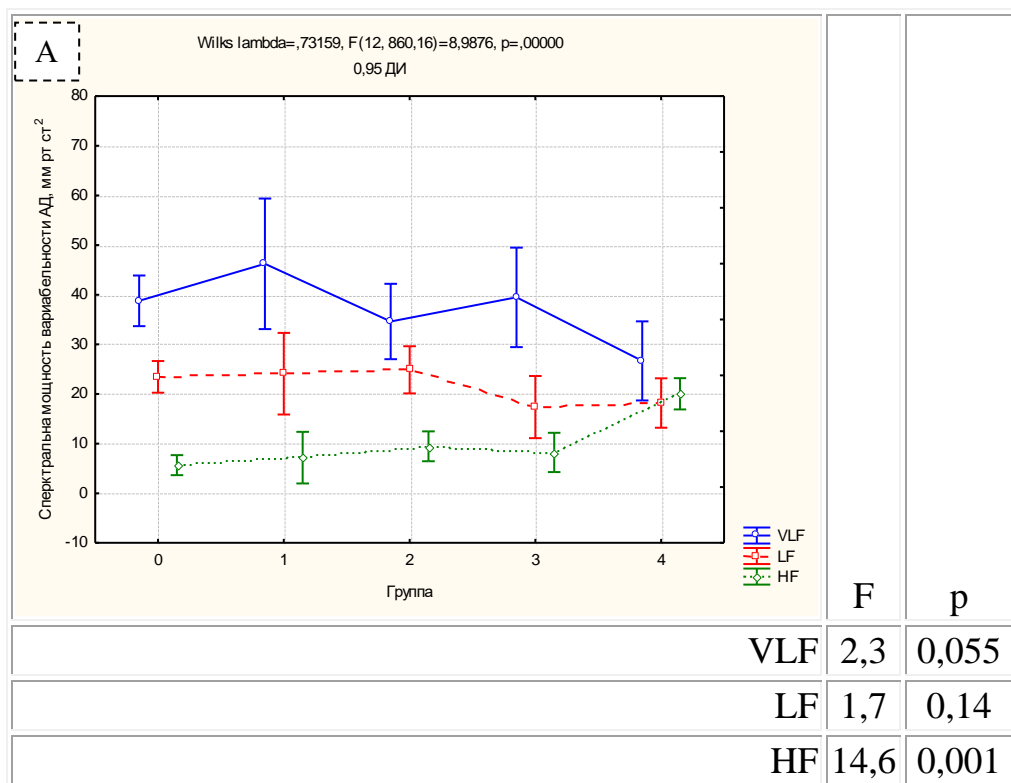
Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент

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



Изменчивость вариабельности АД от группы к группе по мере продвижения по этапам континуума была несколько иной (рис. 21).

Вариабельность в низкочастотном диапазоне не изменялась с развитием сердечно-сосудистого континуума. Однако в сверхнизкочастотном диапазоне имелась отчетливая тенденция к различию в общей группе и достоверные различия в нормализованных по возрасту группах. Прежде всего, различия обусловлены нарастанием ВАД в VLF диапазоне у пациентов с ГБ I ст. и снижением в группе больных с ХСН.



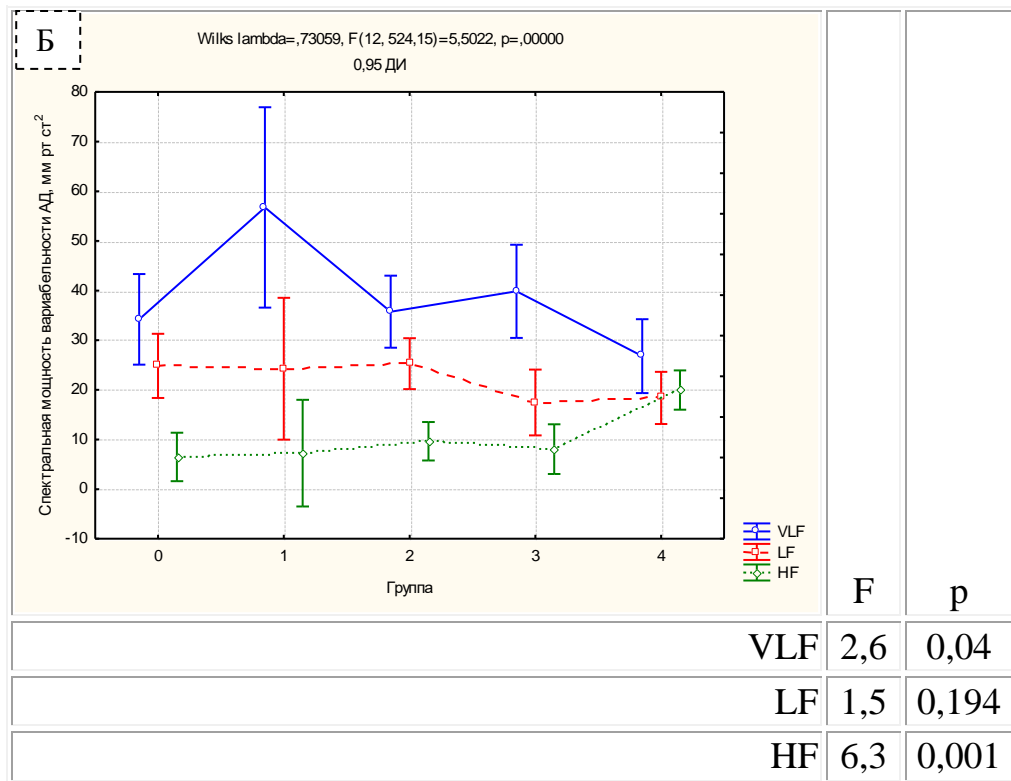


Рисунок 21 – Вариабельность систолического артериального давления у больных по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

Примечание: 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

Кроме того, в обеих группах обнаруживался прирост ВАД по мере прогрессирования патологии в HF диапазоне, которая 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>;  $p < 0,001$ .

Вместе с тем, в ортостазе по мере прогрессирования континуума снижался прирост спектральной мощности ВАД (рис. 22), тогда как закономерностей ортостатического прироста других составляющих спектра не обнаружено.

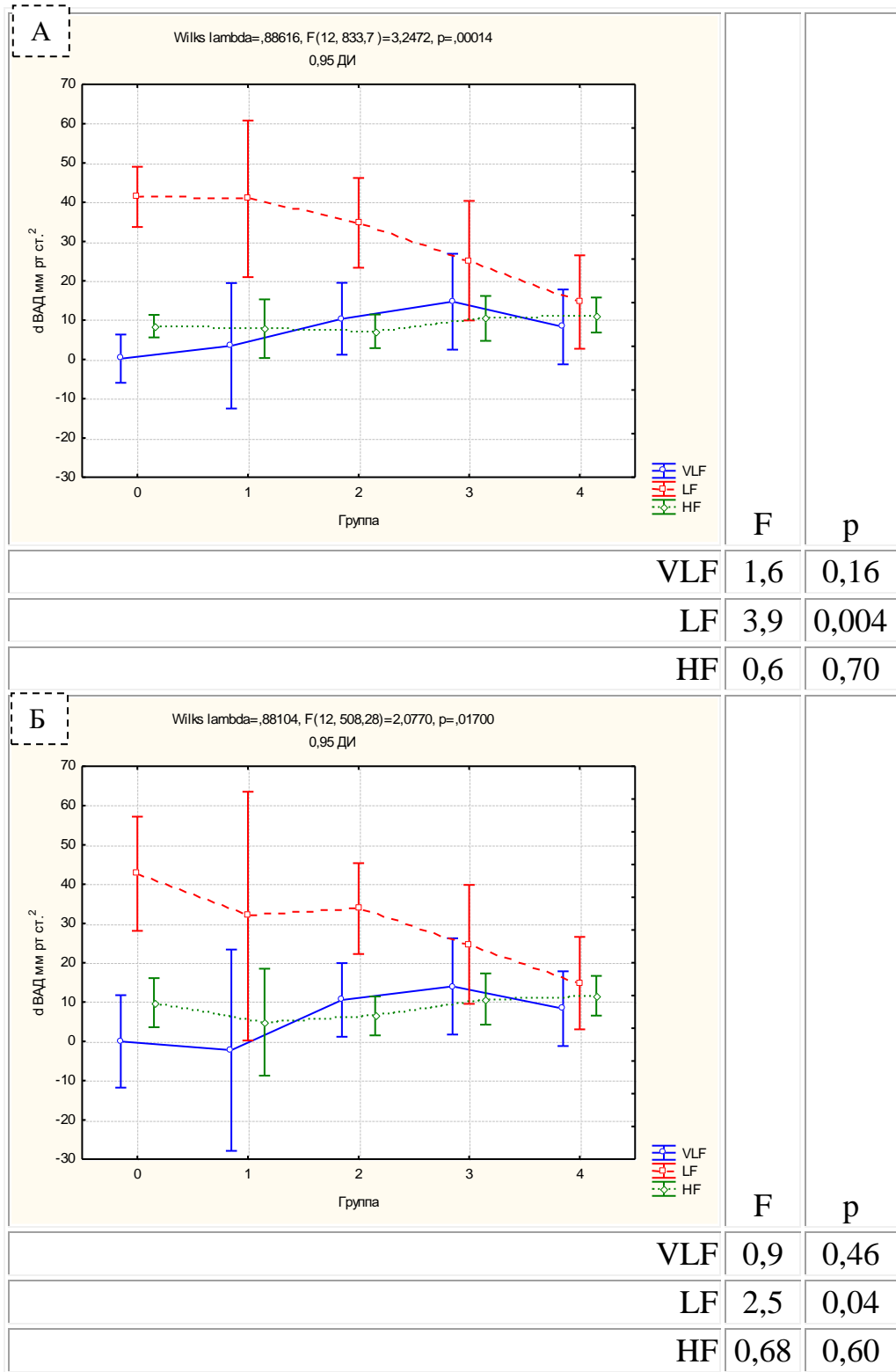


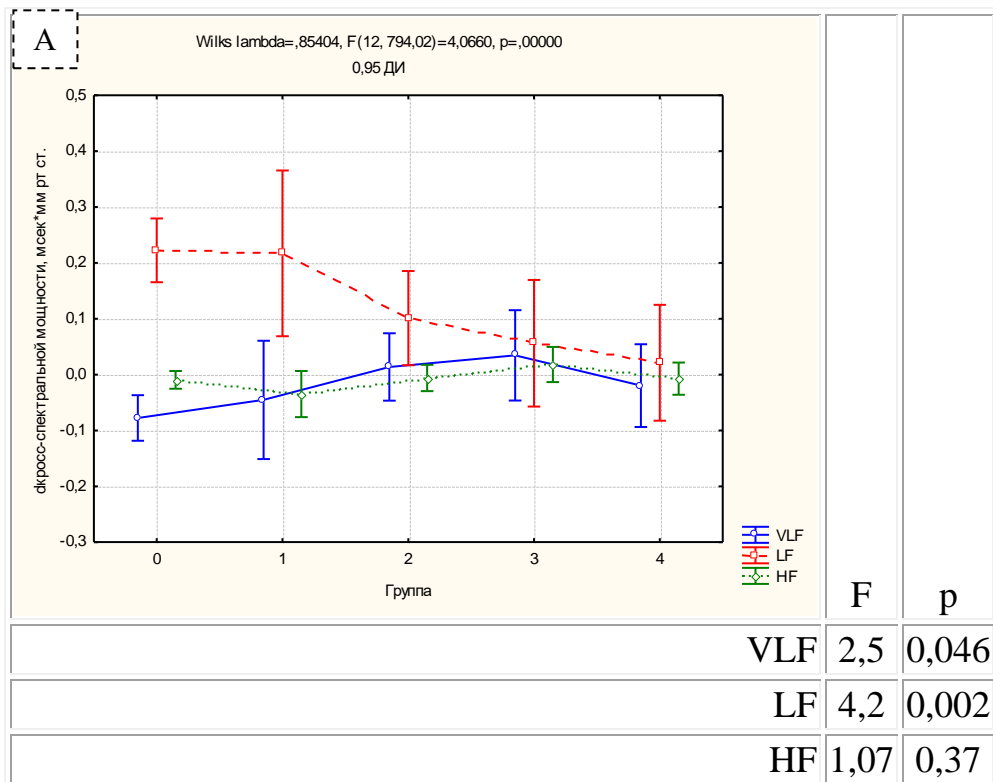
Рисунок 22 – Динамика variability систолического артериального давления в ортостазе у больных по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

Примечание: 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

Выявленные изменения степени прироста ВАД в LF не вполне понятны. Однако, учитывая, что этот параметр указывает на активацию симпатической нервной системой, вероятнее всего, они свидетельствуют о этапном снижении механизмов компенсации ортостатической нагрузки за счет нейрогенного изменения сосудистого тонуса по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Аналогичные изменения выявлены и для кросс-спектральных показателей, то есть с каждым этапом сердечно-сосудистого континуума наблюдалось снижение прироста кросс-спектра в низкочастотном диапазоне (рис. 23).



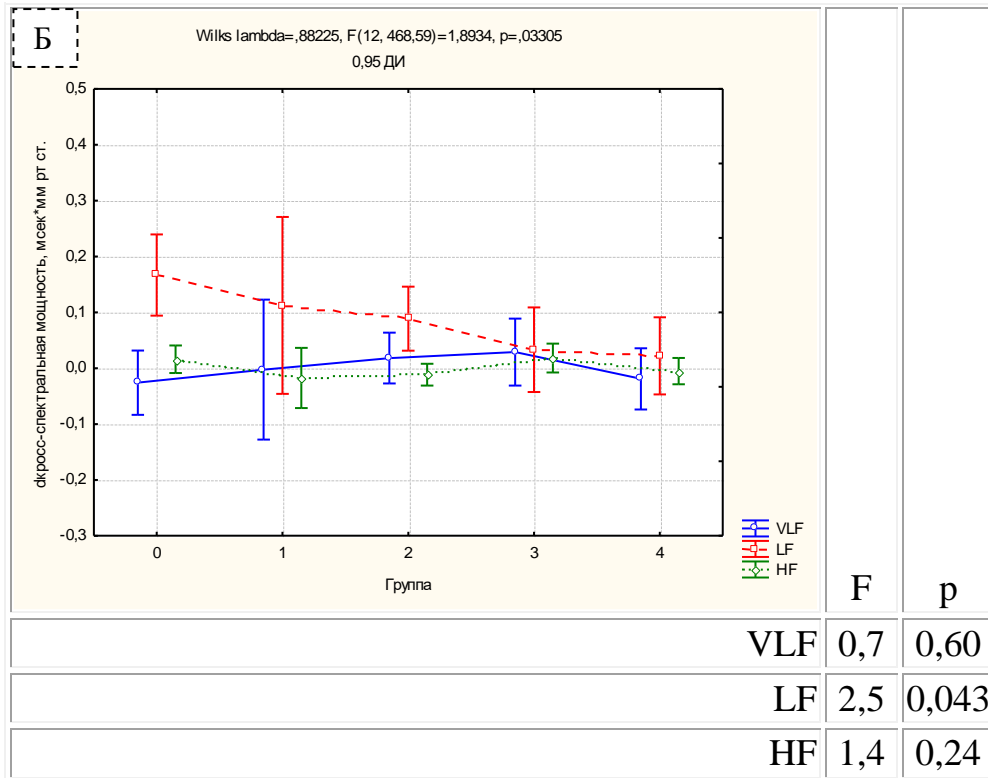


Рисунок 23 – Динамика кросс-спектра ритма и давления в ортостазе у больных по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (А) в общей группе, (Б) у пациентов, нормализованных по возрасту

Примечание: 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 наблюдается эволюция как ключевых показателей гемодинамики, так и различных параметров автономной регуляции системы кровообращения. При этом не все сводится к прогрессированию регуляторных расстройств. Ряд показателей нейрогенного контроля кровообращения имеет максимальное отклонения от нормы на промежуточных этапах сердечно-сосудистого континуума, тогда как другие – прогрессивно ухудшаются по мере прогрессирования заболевания.

## ГЛАВА 4.

### ПРИБРЕТЕННЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ АВТОНОМНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ КОНТИНУУМА

#### 4.1. Жесткость сосудов и нарушение автономной регуляции кровообращения

В последние годы большое внимание уделяется ряду новых факторов неблагоприятного прогноза у больных гипертонической болезнью, в число которых входят и показатели жесткости сосудистой стенки, а также скорость распространения пульсовой волны. В ряде работ было показано, что повышение таких показателей, как индексы аугментации и Бекберга, а также скорости распространения пульсовой волны (Bechlioulis A., Vakalis K., Naka K.K., et al., 2013), ассоциируется с увеличением риска неблагоприятного исхода, в частности ишемического инсульта. Причина этого остается не установленной, и в связи с этим попытки объяснить наблюдающуюся закономерность продолжаются до сих пор. Нельзя исключить, что повышение жесткости сосудистой стенки нарушает механизмы адаптации кровообращения, что влечет различного рода срывы локального кровотока в условиях колебания системной гемодинамики.

Для этого, помимо оценки комплаентности артерий, которая выполнялась всем обследованным пациентам, 20 больным ГБ II оценивались развернутые характеристики жесткости сосудов и скорости распространения пульсовой волны с помощью системы SphygmoCor Px (AtCor Medical, Австралия).

По мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии наблюдалось характерное изменение ряда показателей отражающих жесткость артерий, таких как пульсового АД (АДп) и комплаентности артерий. По данным однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) динамика обоих этих показателей в процессе сердечно-сосудистого континуума была достоверной (рис. 24).

В сравнении с группой контроля ( $52,4 \pm 8,5$  мм рт. ст.) наблюдалось постепенное увеличение АДп: у больных ГБ I ст.:  $59,4 \pm 11,9$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ , у

больных ГБ II ст. –  $62,4 \pm 15,4$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$  и ГБ III ст. –  $68,5 \pm 22,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ . Напротив, у больных с ХСН наблюдалось выраженное снижение пульсового АД в сравнении с группой контроля:  $46,8 \pm 11,7$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ . COMPLAINTность артерий наоборот по сравнению с группой контроля ( $2,2 \pm 0,5$  мл/мм рт. ст.), в начале континуума снижалась, достигая достоверных различий лишь у с ГБ III ст. –  $1,8 \pm 0,5$  мл/мм рт. ст.;  $p < 0,001$ , вновь прирастая у больных с сердечной недостаточностью:  $2,1 \pm 0,6$  мл/мм рт. ст. Таким образом, при формировании ХСН наблюдалась инверсия наблюдавшейся до этого тенденции.

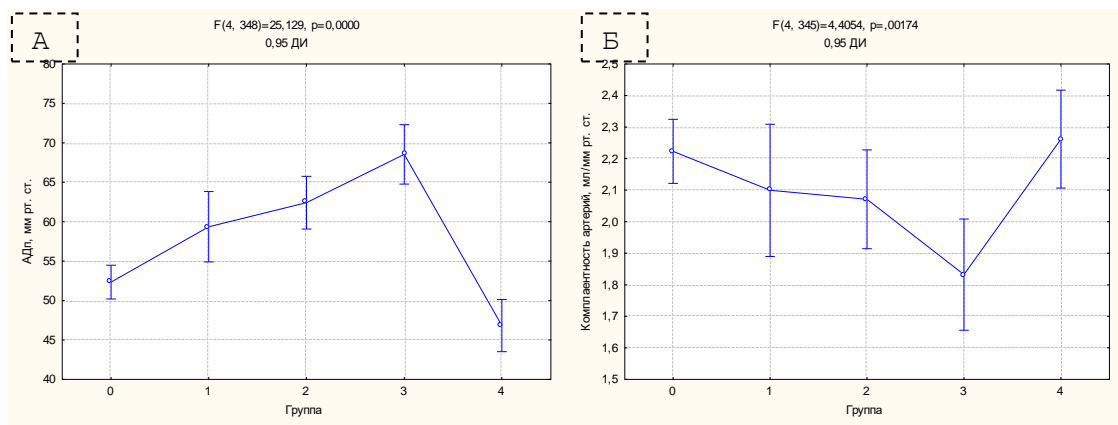


Рисунок 24 – Изменчивость пульсового АД и COMPLAINTности артерий по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов, нормализованных по возрасту

Примечания: АДп – пульсовое АД

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

В ходе корреляционного анализа было установлено, что у пациентов на разных стадиях континуума наблюдались различные взаимоотношения между указанными показателями сосудистой жесткости.

В общей популяции пациентов наблюдалась отрицательная корреляционная связь между пульсовым артериальным давлением и COMPLAINTностью артерий, с одной стороны, и величиной артериального барорефлекса, с другой:  $r = -0,21$ ;  $p < 0,001$ , и  $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ . Вместе с тем, на каждом из этапов континуума достоверность связей менялась (табл. 34). У лиц контрольной группы наблюдалась

высоко достоверная взаимозависимость обоих показателей с АБР, тогда как у пациентов с ГБ по мере прогрессирования заболевания связь АБР с величиной пульсового АД исчезала. Связь АБР с комплаентностью артерий постепенно ослабевала, а затем также полностью исчезала.

Таблица 34 – Корреляционная связь артериального барорефлекса 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

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

В группе контроля, нормализованного по возрасту, корреляционная зависимость также была несколько слабее в сравнении с общей контрольной группой.

Таким образом, на ранних этапах сердечно сосудистого в особенности у лиц молодого возраста, комплаентность артериальных сосудов определяет величину артериального барорефлекса. Однако с возрастом и по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии данный фактор утрачивает свое значение, полностью прекращая свое влияние с развитием сердечной недостаточности.

Индекс Вальсальвы в общей популяции, за исключением больных с ХСН, также коррелировал с обоими показателями эластичности артерий (рис. 25).



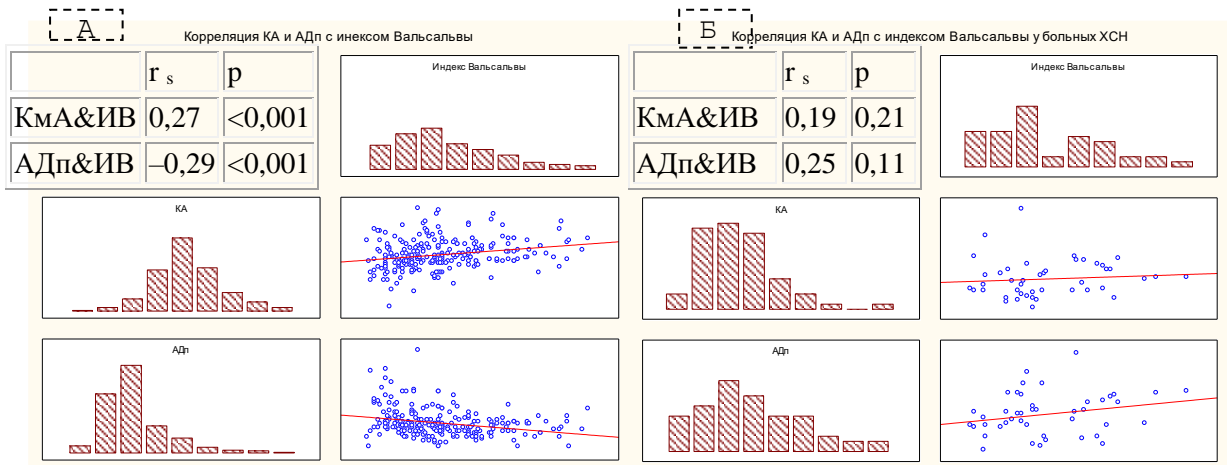


Рисунок 25 – Связь индекса Вальсальвы (ИВ) с COMPLAINTностью артерий (К(А)) и пульсовым АД в общей группе за исключением пациентов с ХСН – (А) и у больных с ХСН – (Б)

У больных ХСН эта взаимосвязимость исчезала, что свидетельствовало о других механизмах эфферентной кардиохронотропной дисфункцией в этой категории больных (табл. 35).

Таблица 35 – Корреляционная связь динамики АД в инициальный период и на протяжении всего ортостаза 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 <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
d1 АДс	0,10	0,23	-0,03	0,88	0,21	0,22	0,14	0,30	0,20	0,17	0,09	0,49
d1 АДд	0,08	0,36	-0,09	0,57	0,12	0,49	0,12	0,36	0,15	0,31	0,29	0,02
d АДс орт.	0,23	0,01	0,22	0,19	0,21	0,23	-0,01	0,93	-0,15	0,31	0,09	0,51
d АДд орт.	0,20	0,02	0,14	0,38	0,22	0,20	0,06	0,63	-0,13	0,37	0,31	0,01

Примечание: r<sub>s</sub> – коэффициент корреляции Спирмена, КА – COMPLAINTность артерий, d1АДс, d1АДд – динамика систолического и диастолического АД в инициальный период ортостаза, dАДс орт., dАДд орт. – динамика систолического и диастолического АД за весь ортостатический период

Вместе с тем у больных с ХСН комплаентность артерий прямо коррелировала с приростом АДд в ортостазе, как в первую минуту, когда наблюдаются преимущественно реакции АД, зависимые от быстрых, нейрогенных механизмов компенсации, так и на протяжении всего 10-минутного периода.

В остальных, нормализованных по возрасту группах такой зависимости выявлено не было. Исключение составили здоровые субъекты из общей группы. Таким образом, комплаентность артерий у больных ХСН ассоциируется с ортостатической устойчивостью, тогда как у больных других групп и здоровых добровольцев старше 35 лет такой ассоциации не прослеживалось.

Кроме того, как в общей популяции, так и среди больных без ХСН выявлялась связь между величиной пульсового давления и вариабельностью давления (табл. 36).

Таблица 36 – Корреляционная связь вариабельности ритма и АД в различных диапазонах с показателями податливости сосудов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

Показатели	Контроль		ГБ I-III ст.		ХСН	
	$r_s$	P	$r_s$	p	$r_s$	p
КМА и ВСП VLF	0,18	<0,05	0,19	<0,01	0,44	<0,001
КМА и ВСП LF	0,29	<0,001	0,21	<0,001	0,21	0,18
КМА и ВСП HF	0,36	<0,001	0,23	<0,001	0,24	0,12
КМА и ВСП TP	0,33	<0,001	0,22	<0,001	0,35	<0,05
АДп и ВАД VLF	0,02	0,83	0,25	<0,001	0,04	0,74
АДп и ВАД LF	0,27	<0,001	0,19	<0,01	-0,17	0,18
АДп и ВАД HF	0,21	<0,01	0,03	0,63	-0,03	0,83
АДп и ВАД TP	0,13	0,12	0,22	<0,001	-0,09	0,51

Примечание:  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена, КМА – комплаентность артерий, АДп – пульсовое АД, ВСП – вариабельность сердечного ритма, ВАД – вариабельность артериального

давления, VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая вариабельность

Вместе с тем, имелась положительная корреляционная связь между комплаентностью артерий и вариабельностью ритма сердца. У здоровых и у больных ГБ I-III ст. снижение комплаентности ассоциируется со снижением ВСР, а повышение пульсового давления с приростом вариабельности сердечного ритма. При этом у больных с ХСН, связь параметров комплаентности артерий с вариабельностью менялась – смещалась в сторону сверхнизкочастотного компонента, тогда как ассоциация пульсового АД и ВАД не прослеживалась вовсе.

Для изучения взаимосвязи показателей жесткости сосудов и автономной регуляции кровообращения у 20 пациентов ГБ II ст. выполнялась оценка эластических свойств сосудов по расширенному протоколу с помощью системы SphygmoCor Px. Полученные показатели жесткости сосудистой стенки, такие как давление и индекс аугментации, индекс Бегберга и скорость распространения пульсовой волны, сопоставлялись с параметрами автономного контроля кровообращения.

В результате корреляционного анализа не было выявлено взаимосвязи показателей сосудистой жесткости с величиной артериального барорефлекса. Вместе с тем, была выявлена положительная корреляционная связь между величиной скорости распространения пульсовой волны и объемной скоростью кровотока в предплечье:  $r=0,58$ ;  $p<0,01$ , а также с общей мощностью спектра вариабельности АД:  $r=0,53$ ;  $p<0,05$ . Таким образом, скорость распространения пульсовой волны увеличена у больных с низким кожно-мышечным сопротивлением сосудов и сопровождается повышением вариабельности артериального давления.

Выраженность холодовой вазоконстрикции 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 холодовую реактивность, отраженная пульсовая волна имеет бóльшую амплитуду. Причины этого не вполне понятны, но, возможно, выявленная зависимость является

отражением отрицательного влияния на жесткость сосудов повышенной реактивности кожно-мышечных сосудов, проявившейся в этом случае усилением холодовой вазоконстрикции.

Таким образом, изменение эластических свойств сосудов напрямую связано с изменением показателей, как эфферентных механизмов хронотропной и сосудистой регуляции, так и механизмов обратной связи, обусловленных дисфункцией сердечно-сосудистый рефлексов. Взаимозависимость эластических свойств сосудов и артериального барорефлекса прослеживается как среди здоровых лиц, у которых его снижение, прежде всего, обусловлено фактором возраста, так у больных на разных этап сердечно-сосудистого континуума. У пациентов с выраженной ХСН снижение комплаентности артерий ассоциируется со снижением толерантности к ортостазу.

Помимо генерализованного снижения эластических свойств артериальных сосудов, у пациентов с ГБ иногда наблюдается и локальное поражение артерий атеросклерозом, что, возможно, также оказывает влияние на состояние артериального барорефлекса за счет модификации его афферентного звена.

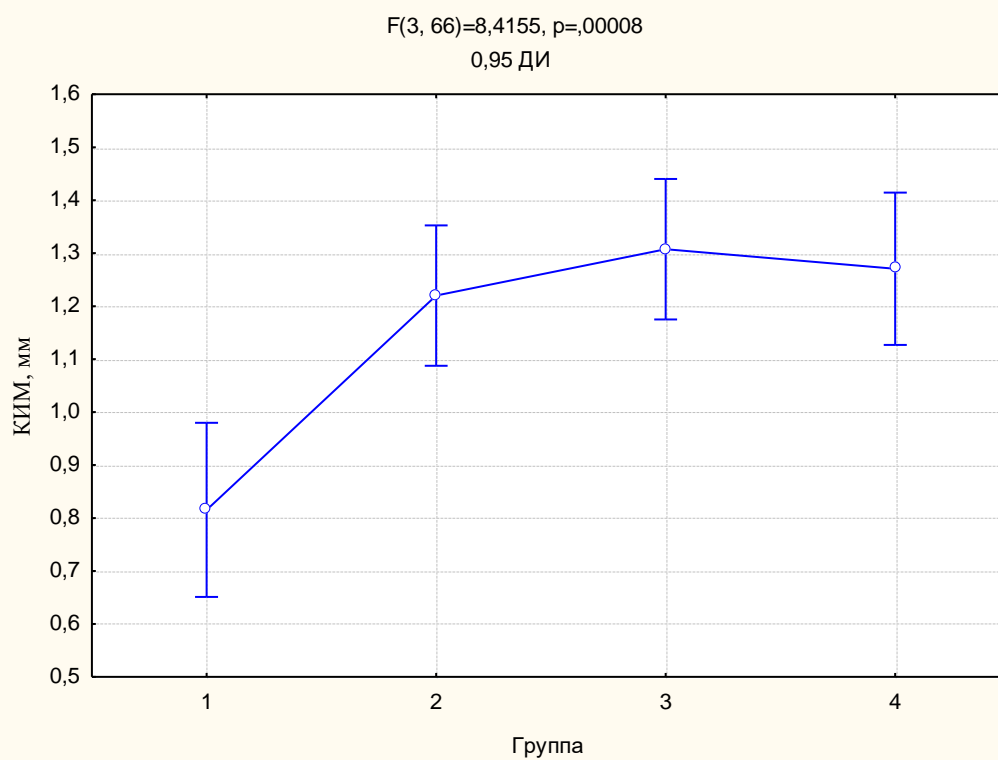
#### **4.2. Ремоделирование сонных артерий и автономная дисфункция**

Для изучения влияния атеросклероза на барорефлекторную регуляцию кровообращения изучалась взаимосвязь нарушений липидного обмена и ремоделирования каротидных артерий с состоянием автономной регуляции.

У пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума оценивался липидный спектр (110 пациентов) и характер ремоделирования сосудов в области каротидного синуса ультразвуковым методом (89 пациентов) с оценкой толщины комплекса интима/медии, которые впоследствии сопоставлялись с состоянием артериального барорефлекса и другими механизмами автономной регуляции.

В ходе однофакторного дисперсионного анализа было установлено, что комплекс интима/медии постепенно нарастал по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (рис. 26).

А



Б

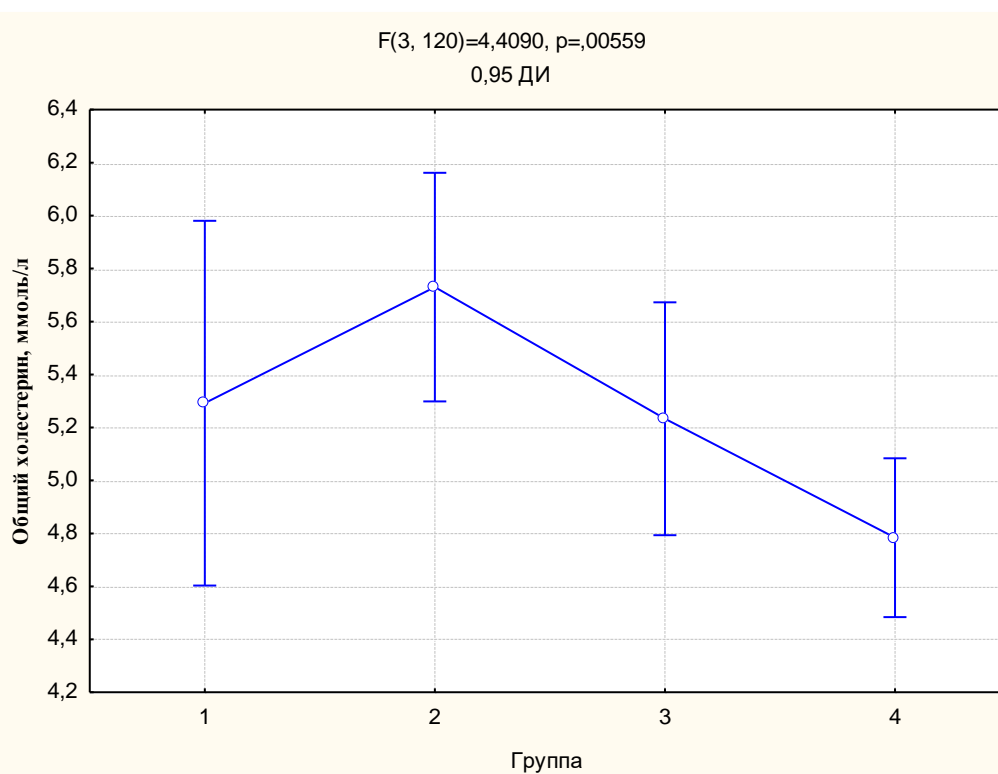


Рисунок 26 – Толщина комплекса интима/медиа (А) и уровень холестерина (Б) у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

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

Вместе с тем у больных ИБС и ХСН толщина комплекса была практически одинаковой:  $1,31 \pm 0,41$  и  $1,27 \pm 0,20$  мм,  $p > 0,05$ , также как характер поражения сонной артерии в области каротидного синуса в этих группах достоверно не различался ( $\chi^2=4,4$ ;  $p > 0,05$ ).

При корреляционном анализе было выявлено, что величина артериального барорефлекса была связана с толщиной комплекса интима/медии, как в общей группе, так и в группе ГБ I ст. (табл. 37) На последующих этапах континуума связь сначала ослабевала, а затем исчезала вовсе.

Таблица 37 – Корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа и величиной артериального барорефлекса у пациентов общей группы и на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

Общая группа		ГБ I ст.		ГБ II ст.		ГБ III ст.		ХСН	
$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
-0,23	0,035	-0,55	0,05	-0,35	0,09	0,08	0,739	-0,31	0,25

Примечание:  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена,

Аналогичным образом складывались и взаимоотношения величины артериального барорефлекса с уровнем общего холестерина. У пациентов с I и II ст. ГБ наблюдалась значимая корреляционная связь, которая полностью исчезала у пациентов последующих этапов: ИБС и ХСН (табл. 38). Вероятно, это объясняется влиянием дополнительных факторов, накапливающихся по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, которые конкурируют с влиянием факторов, приводящих к изменению условий функционирования артериальных барорецепторов.

Таблица 38 – Корреляционная связь между общим холестерином плазмы крови и величиной артериального барорефлекса у пациентов общей группы и на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

Общая группа		ГБ I ст.		ГБ II ст.		ГБ III ст.		ХСН	
$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
-0,18	0,061	-0,60	0,045	-0,49	0,008	0,19	0,34	-0,03	0,84

Примечание:  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена,

Так, у пациентов на более поздних этапах континуума значительно чаще наблюдается более продвинутые стадии ремоделирования артерий, проявляющиеся формированием атеросклеротического поражения (рис 27 (А)).

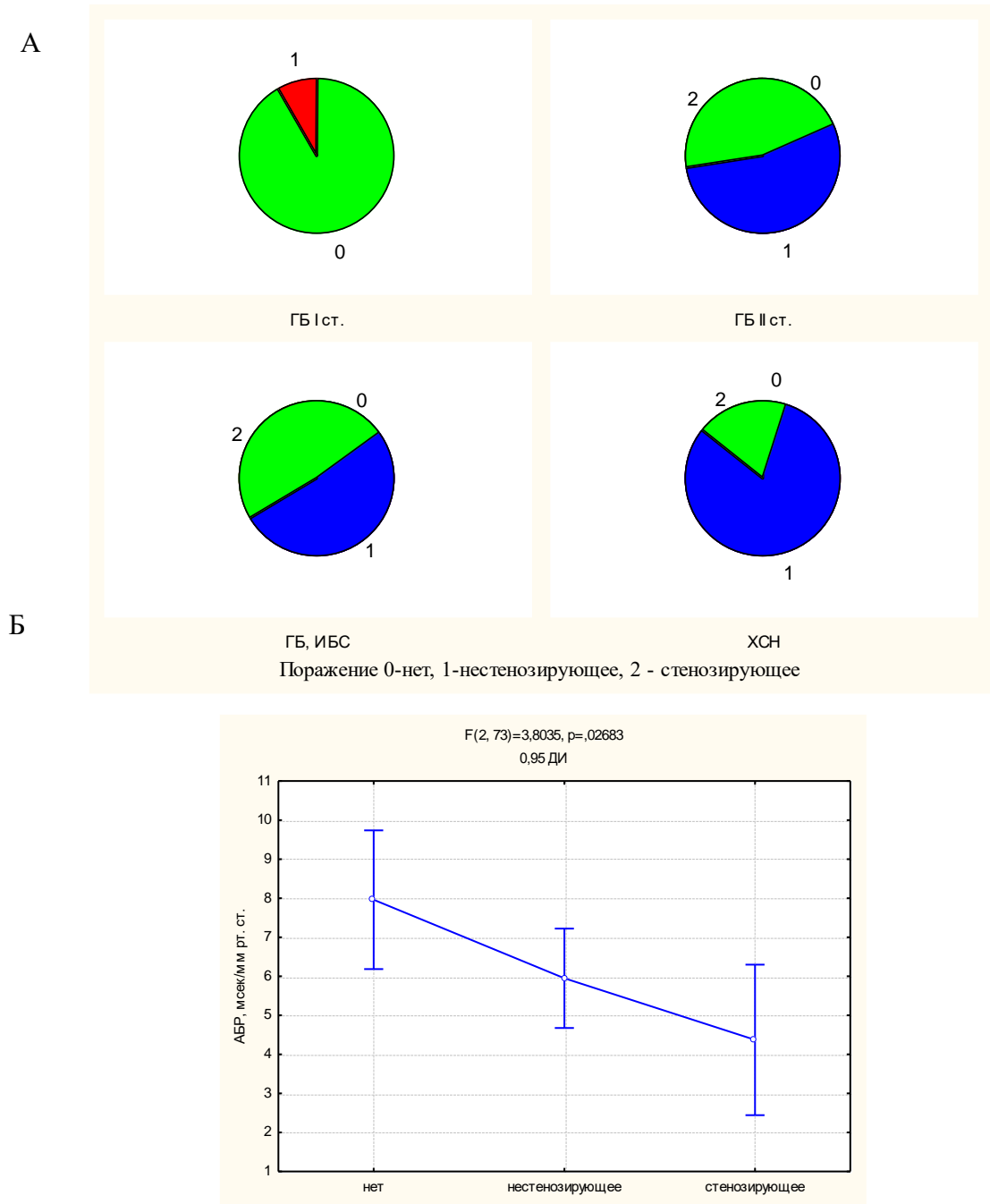


Рисунок 27 – Распределение характера поражения стенки артерии в области каротидного синуса (А) и уровень артериального барорефлекса (АБР) у пациентов с различной степенью ремоделирования каротидных сосудов (Б)

Группы: 0 – нет признаков атеросклероза, 1 – нестенозирующее поражение, 2 – стенозирующее поражение в области бифуркации каротидной артерии

В связи с этим изучалась взаимосвязь характера поражения каротидного синуса и спонтанного барорефлекса. В ходе однофакторного анализа было выявлено, что уровень артериального барорефлекса снижался при прогрессировании атеросклероза (рис. 27, (Б)).

При ковариационном анализе было установлено, что уровень холестерина является ковариатой характера поражения бифуркации сонной артерии (табл. 39).

Таблица 39 – Влияние основного и дополнительного факторов (характера поражения каротидного синуса и уровня холестерина) на величину артериального барорефлекса (по результатам ковариационного анализа)

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

Другими словами, уровень АБР максимальный у лиц с нормальным холестерином и отсутствием поражения каротидных синуса (рис. 28).

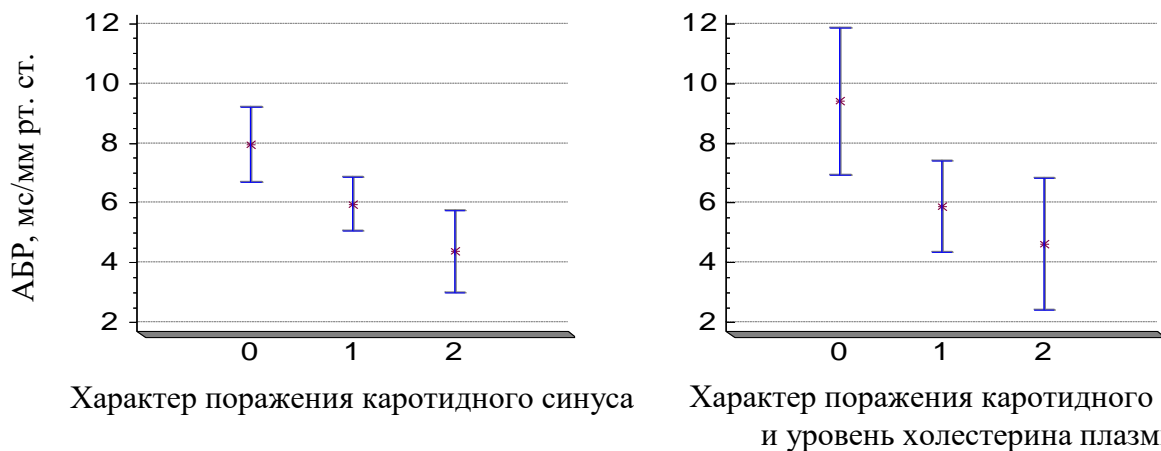


Рисунок 28 – Величина артериального барорефлекса в зависимости от характера поражения и уровня холестерина по данным ковариационного анализа



Примечание: 0 – нет признаков атеросклероза, 1 – нестенозирующее поражение, 2 – стенозирующее поражение

При этом, минимальное значение АБР было у пациентов со стенозирующим поражением бифуркации сонной артерии и максимальным значением холестерина

Совместный учет характера поражения сонных артерий и уровня холестерина привел к увеличению разницы между среднегрупповыми значениями артериального барорефлекса у больных с различным характером поражения каротидного синуса (табл. 40).

Таблица 40 – Среднегрупповые значения барорефлекса с учетом основного и дополнительного факторов (по результатам однофакторного дисперсионного и ковариационного анализа)

Поражение артерий	Артериальный барорефлекс, мс/мм рт. ст.	
	с учетом поражения сосудов	с учетом поражения сосудов и уровня холестерина
0 (n=20)	8,0±0,9	9,4±1,2
1 (n=44)	5,9±0,6	5,9±0,8
2 (n=18)	4,4±1,0	4,5±1,1

Как видно из таблицы 40, у пациентов без поражения каротидных артерий и с низким значением общего холестерина чувствительность артериального барорефлекса была заметно выше, чем у пациентов с непораженными артериями и уровнем холестерина, концентрация которого в этой группе могла быть высокой. Вместе с тем, у пациентов с атеросклерозом уровень холестерина не повлиял на среднюю величину АБР.

Таким образом, к нарушению функции артериального барорефлекса имеет отношение как ремоделирование каротидных сосудов, так и уровень холестерина.

В связи с этим, выполнялась оценка влияния холестеринснижающей терапии на состояние артериального рефлекса у пациентов с дислипидемией, результаты которой будут представлены в Главе 6, разделе 6.1.2.

### **4.3. Особенности гемодинамических параметров и автономной регуляции кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности ишемии и распространенности и локализации постинфарктного кардиосклероза**

Для оценки влияния коронарогенной патологии на состояние автономной регуляции изучалось влияние ИБС и особенности ее течения на состояние автономной регуляции у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Для исключения влияния возрастного фактора все пациенты были нормализованы по этому показателю. Сравнительный анализ показателей автономной регуляции выполнялся в общей группе пациентов ГБ II-III ст. и ХСН и отдельно в зависимости от наличия ИБС и ХСН. В результате анализа было установлено, что у пациентов без ХСН наличие ИБС не влияло на величину артериального барорефлекса, который не различался в объединенных группах ГБ II-III ст.:  $6,5 \pm 2,9$  и  $6,2 \pm 3,3$   $p > 0,05$ . Вместе с тем в этих группах выявлялись достоверные отличия в величине индекса Вальсальвы:  $1,8 \pm 0,4$  и  $1,5 \pm 0,2$  отн. ед.,  $p < 0,001$  и вазомоторного компонента КПБР:  $0,30 \pm 0,29$  и  $0,12 \pm 0,17$  отн. ед.;  $p < 0,05$ , которые были ниже у больных с ИБС (рис. 29 (Б)).

Кроме того, у пациентов с ИБС отмечались различия в реакции АД и ЧСС в первую минуту ортостаза. У больных с ИБС сильнее снижалось систолическое АД в ортостазе:  $-0,5 \pm 11,5$  и  $-6,8 \pm 12,2$  мм рт. ст.  $p < 0,05$ . Диастолическое АД у больных без ИБС повышалось, тогда как, при наличии ИБС оно снижалось  $2,3 \pm 7,2$  и  $-1,6 \pm 7,7$ ;  $p < 0,05$ . Также у пациентов с ИБС менее значимо нарастала ЧСС:  $6,3 \pm 4,7$  и  $3,0 \pm 5,9$ ;  $p < 0,001$  (рис. 29 (Б)). При анализе частоты встречаемости было выявлено, что среди больных ИБС более распространена инициальная ортостатическая гипотензия, диагностируемая по снижению АДс более чем на 20 мм рт. ст., а АДд – более чем на 10 мм рт. ст. (табл. 41):  $\chi^2 = 15,76$ ;  $p < 0,001$ .

Таблица 41 – Встречаемость инициальной ортостатической гипотензии в группах больных ГБ I-II ст. и ГБ III ст., ИБС

Инициальная ортостатическая гипотензия	ГБ I-II (n=132)	ГБ III, ИБС (n=88)	$\chi^2$	p
ИОГ –	123 (93,2%)	64 (72,7%)	15,76	<0,001
ИОГ +	9 (6,8%)	24 (27,3%)		

Примечание: «ИОГ –», «ИОГ +» – отсутствие, наличие инициальной ортостатической.

При расчете отношения шансов было выявлено, 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.

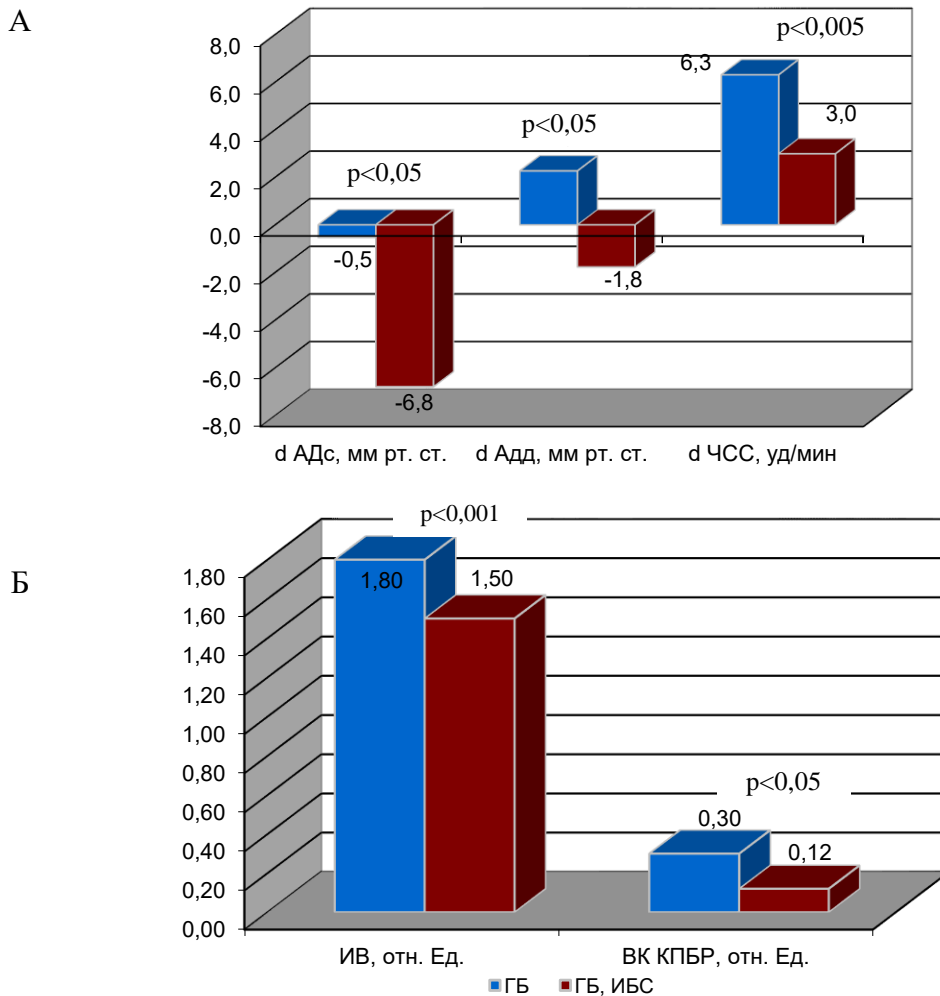


Рисунок 29 – Различия динамики АД в ортостазе (А) и параметров автономной регуляции (Б) у пациентов ГБ в зависимости от наличия ИБС

Примечание: АДс – систолическое АД, АДд – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИВ – индекс Вальсальвы, ВК КПБР – вазомоторный компонент кардиопульмонального барорефлекса.

При этом в группе больных с ХСН выявлена лишь тенденция к различию ВК КПБР, среднее значение которого имело тенденцию к снижению в группе ИБС:  $0,30 \pm 0,14$  и  $0,15 \pm 0,20$  отн. ед.;  $p=0,054$ . Кроме того, имелась тенденция и к снижению АБР у больных с коронарогенной патологией в сравнении с группой без ИБС:  $5,7 \pm 3,0$  и  $7,1 \pm 2,2$  мс/мм рт. ст.;  $p=0,074$ , что свидетельствовало о более значимом влиянии на состояние автономного контроля фактора снижения насосной функции, нежели ИБС.

Для оценки влияния клинических проявлений ишемии выполнялся анализ взаимосвязи функционального класса стенокардии с некоторыми параметрами автономной регуляции, который проводился отдельно в группах больных с ИБС без и с наличием ХСН.

Было выявлено, что у пациентов, не имевших инфаркта миокарда с зубцом Q и ХСН в анамнезе, отмечалось снижение ВК КПБР по мере нарастания степени ангинозного синдрома:  $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ . Кроме того, у пациентов с клинически значимым ангинозным синдромом (II-III ф. кл.) величина ВК КПБР была достоверно ниже, чем у пациентов без стенокардии или со стенокардией I ф. кл. (рис. 30). В то же время, величина холодовой вазоконстрикции у пациентов с тяжелой стенокардией (III ф. кл.) была выше, чем у пациентов остальных групп. У пациентов с развитием ангинозного синдрома снижается реакция сосудов на уменьшение венозного возврата (КПБР), тогда как при тяжелой стенокардии вазоконстрикция в ответ на холодовой раздражитель увеличивается.

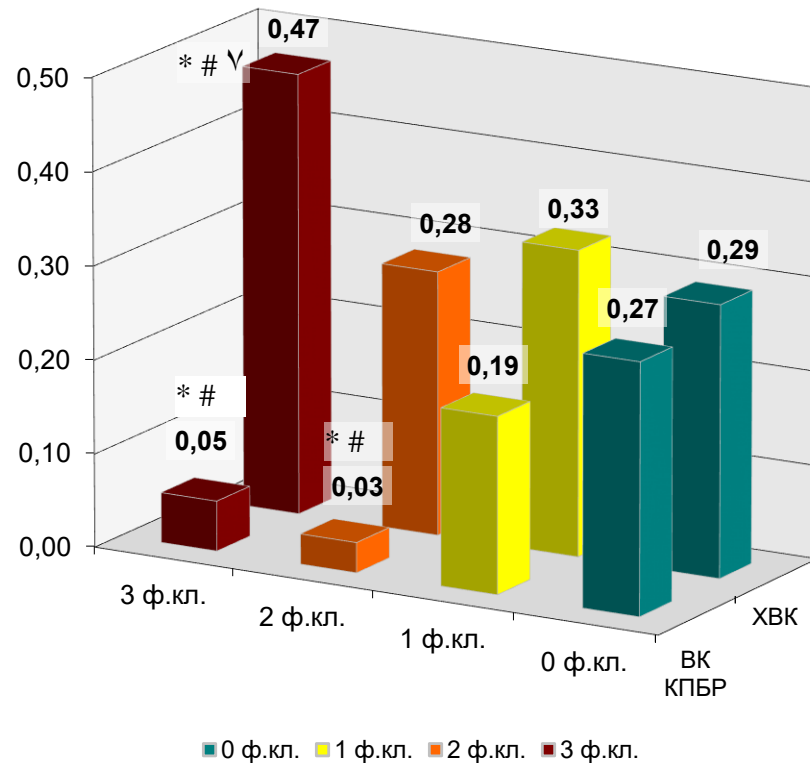


Рисунок 30 – Вазомоторный компонент кардиопульмонального барорефлекса и холодовая вазоконстрикция кожно-мышечных сосудов предплечья у пациентов без постинфарктного кардиосклероза и ХСН с разной выраженностью ангинозного синдрома

Примечание: достоверность различий по сравнению \* – с группой без стенокардии, # – с больными I ф. кл., √ – с больными II ф. кл. стенокардии

При этом достоверных различий в величине артериального барорефлекса, ИВ, динамометрической пробы выявлено не было. Вместе с тем, было отмечено, что у пациентов с III ф. кл., несмотря на сопоставимую величину в покое, в ортостазе ВАД прирастает более значимо, чем у пациентов других групп (рис. 31), причем в сверхнизкочастотном диапазоне и для общей мощности спектра отличия выявлялись по сравнению со всеми группами.

Повышение вариабельности АД при тяжелой стенокардии может быть следствием субклинического проявления ангинозного синдрома во время ортостатической нагрузки, когда на фоне снижения венозного возврата наблюдается увеличение ЧСС, в ответ на которое более значимо, чем в остальных группах прирастают нейрогуморальные влияния на систему кровообращения.

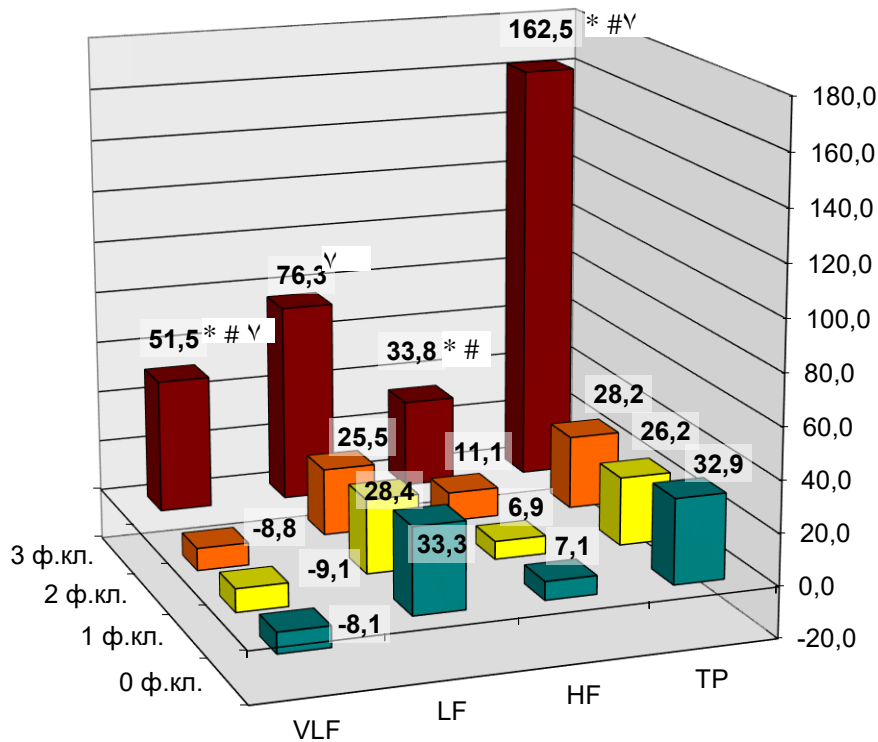


Рисунок 31 – Динамика variability АД в ортостазе у пациентов без постинфарктного кардиосклероза и ХСН с разной выраженностью ангинозного синдрома

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая variability

Достоверность различий по сравнению \* – с группой без стенокардии, # – с больными I ф. кл., √ – с больными II ф. кл. стенокардии

В группе больных ИБС с ХСН связь параметров автономной регуляции с ангинозным синдромом была иной. Поскольку среди больных сердечной недостаточностью выделение ангинозного синдрома невысокого функционального класса затруднено в силу особенностей клинической картины, пациенты 0 и I ф. кл. были объединены в одну группу.

В результате сравнительного анализа было установлено, что пациенты с ХСН, синусовым ритмом и стенокардией 0-I ф. кл. в сравнении с больными со стенокардией напряжения III ф. кл. имели достоверно бóльшую величину кардиохронотропного компонента артериального барорефлекса:  $7,4 \pm 3,0$  и  $4,2 \pm 3,3$

мс/мм рт. ст.;  $p=0,05$  и вазомоторного компонента КПБР:  $0,22\pm 0,1$  и  $-0,27\pm 0,18$ ;  $p<0,001$ , причем у всех пациентов с тяжелой стенокардией наблюдалась патологическая вазодилатация в ответ на снижение венозного возврата. В отличие от группы больных с III ф. кл., различий в величине холодовой вазоконстрикции установлено не было. Вместе с тем, у больных со стенокардией III ф. кл. ОСК кожно-мышечного кровотока была выше, а общее периферическое сопротивление – ниже, чем у пациентов без клинически значимой стенокардии:  $7,1\pm 4,0$  и  $3,6\pm 1,5$  мл/см<sup>3</sup>×мин;  $p<0,05$ ;  $0,93\pm 0,31$  и  $1,18\pm 0,22$  мм рт. ст.×с/мл;  $p<0,05$ , соответственно. При этом между этими показателями наблюдалась обратная корреляционная зависимость:  $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ .

Таким образом, у пациентов с тяжелой ХСН ангинозный синдром ассоциируется как с тяжелым нарушением функции кардиопульмонального рефлекса, так и со снижением чувствительности артериального барорефлекса. Физиологическое значение снижения сосудистого тонуса при тяжелой стенокардии, вероятно, обусловлено компенсаторным снижением нейрогуморальных влияний в покое, способствуя улучшению перфузии.

В качестве инструментального аналога тяжести ишемии мы рассматривали динамику сократительной способности миокарда на максимуме нагрузки во время стресс-эхокардиографического исследования. Всего в процессе нагрузочной пробы у пациентов наблюдались изменения в  $2,1\pm 2,6$  сегментах (от 0 до 7 сегментов). Снижение глобальной сократимости на высоте физической нагрузки расценивалось как тяжелое нарушение сократимости и приравнивалось к нарушению перфузии максимального количества (7) сегментов. Всего стресс-эхокардиография была выполнена 60 пациентам, положительные результаты были выявлены у 33 (55,0%) пациентов.

В результате корреляционного анализа было выявлено, что величина вазомоторного компонента была обратно связана с количеством дисфункционалирующих сегментов во время нагрузочной пробы:  $r=-0,78$ ;  $p<0,001$ . При этом связи с другими параметрами автономной регуляции обнаружено не было.

Для оценки влияния постинфарктного кардиосклероза на автономную регуляцию анализировались такие морфофункциональные показатели, как глубина и локализация инфаркта миокарда, а также распространенность фиксированных нарушений локальной сократимости, определяемых по количеству дисфункционирующих сегментов левого желудочка.

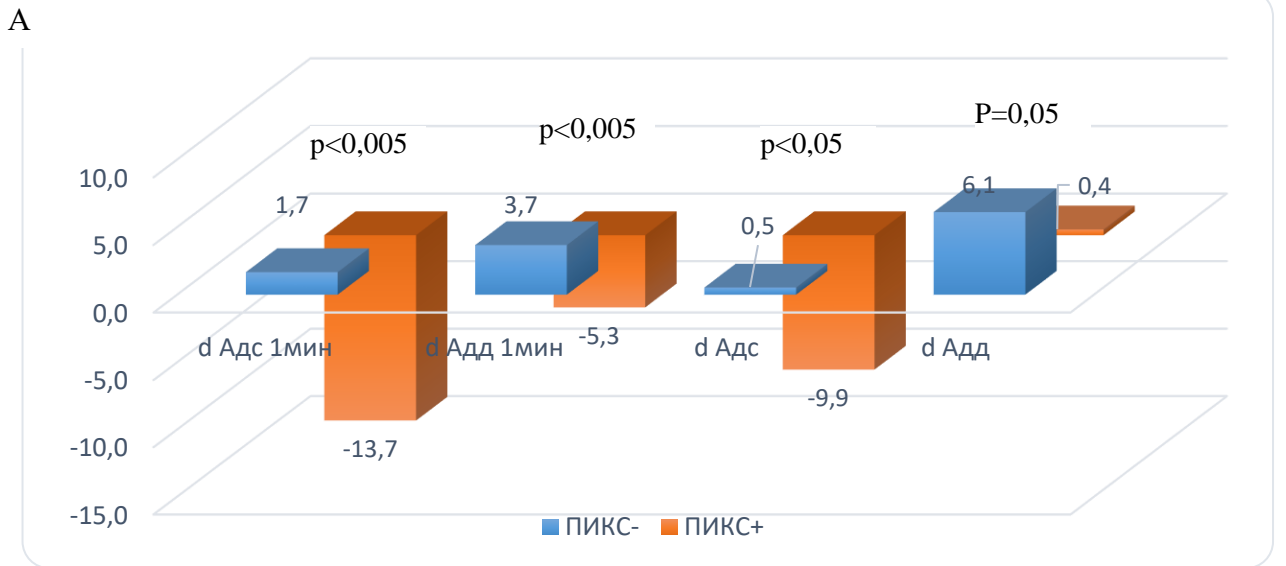
При сравнительном анализе было установлено, что больные ИБС без ХСН, перенесшие инфаркт миокарда  $1,65 \pm 0,45$  и  $1,41 \pm 0,16$ ;  $p < 0,05$ . Кроме того, у пациентов этой группы наблюдалось значительно более выраженное снижение систолического и диастолического АД, как на первой минуте, так и во время всего ортостатического периода (рис. 32 (А)).

Среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом чаще встречаются пациенты с ортостатической недостаточностью, причем частота ортостатической недостаточности максимальна у больных перенесших ИМ с зубцом Q, у которых ортостатическая недостаточность выявлялась более чем в половине случаев (рис. 32 (Б)).

Несмотря на то, что величина ВК КПБР достоверно не различалась в обеих группах ( $0,08 \pm 0,19$  и  $0,14 \pm 0,19$  отн. ед.,  $p > 0,05$ ), у больных с постинфарктным кардиосклерозом в первую минуту ортостаза наблюдалось тенденция к снижению 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,  $p < 0,005$ , что свидетельствует о нарушении реакции сосудов на снижение венозного возврата у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Была выявлена обратная корреляционная зависимость между количеством устойчиво дисфункционирующих сегментов и индексом Вальсальвы:  $r = -0,37$ ;  $p < 0,005$ . Кроме того, установлена связь этого показателя со степенью снижения уровня систолического и диастолического АД в первую минуту ортостаза:  $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,48$ ;  $p < 0,001$ , а также обратная зависимость с динамикой ОПСС в первую минуту теста:  $-0,43$ ;  $p < 0,005$ .





Б

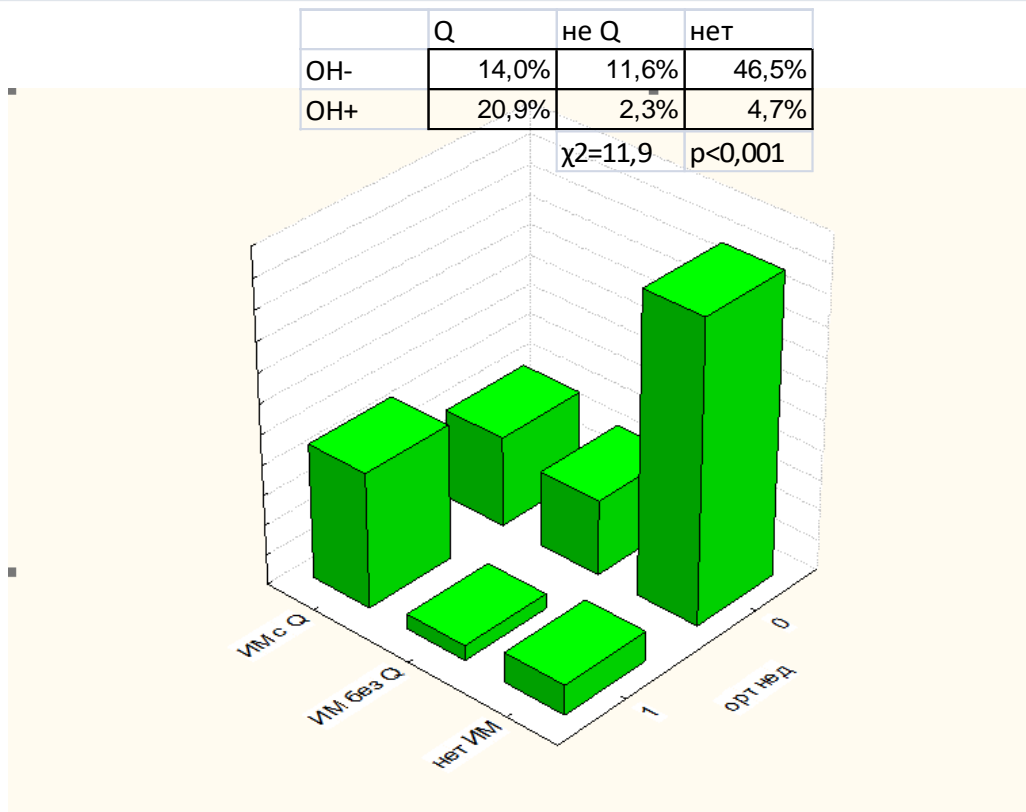


Рисунок 32 – Динамика систолического и диастолического АД в первую минуту и на протяжении всего ортостатического периода – А, и частота ортостатической недостаточности (ОН) – Б у пациентов ИБС, без ХСН в зависимости от инфаркта в анамнезе

При анализе влияния зоны постинфарктного кардиосклероза сравнивались показатели автономной регуляции при наличии фиксированных нарушений сократимости в различных областях миокарда.

При сравнительном анализе была выявлена 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.;  $p=0,07$ .

В то же время у пациентов с наличием зон нарушения локальной сократимости в области передней стенки, межжелудочковой перегородки и верхушки наблюдалось снижение ортостатической толерантности по типу инициальной ортостатической гипотензии, то есть снижение АД в первую минуту ортостаза (рис. 33).

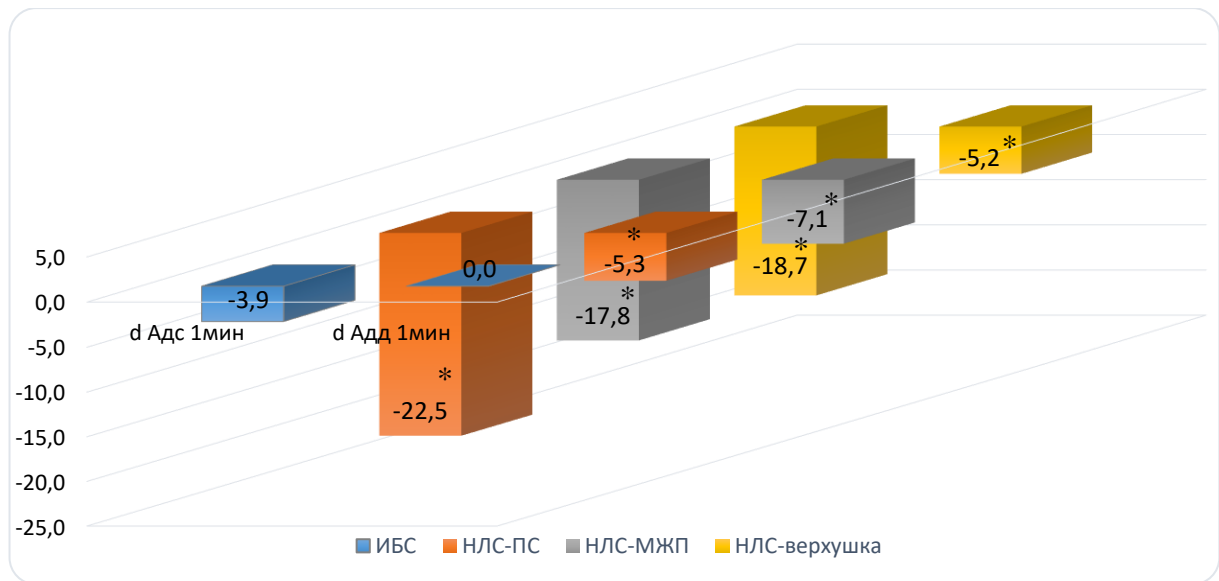


Рисунок 33 – Снижение АД в первую минуту ортостаза у больных с нарушениями локальной сократимости в различных зонах

Примечание: НЛС – нарушения локальной сократимости, ИБС – пациенты без НЛС, ПС – передняя стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка, d АДс 1 мин и d АДд 1 мин – изменение систолического и диастолического давления в 1 минуту ортостаза. \*-достоверные отличия от группы ИБС

Учитывая, что наиболее частая причина появления зон гипокинезии в области межжелудочковой перегородки, передней стенки и верхушки – поражение в бассейне передней межжелудочковой ветви, то можно заключить, что инфаркт

именно этой зоны чаще других приводит к формированию ортостатической недостаточности.

Таким образом, ИБС ассоциируется с рядом характерных расстройств автономной регуляции, сопровождающихся расстройствами адаптации системной гемодинамики к ортостатической нагрузке в отсутствии клинически значимой ХСН.

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

Как известно, сочетание ХСН и фибрилляция предсердий (ФП) очень распространенное явление, характерное прежде всего для пациентов европеоидной расы. По данным анализа результатов Фрамингемского исследования, это сочетание существенно ухудшает прогноз пациентов (Wang T. J. et al., 2003). Безусловно, один из путей ухудшения прогноза – это увеличение риска тромбозов (Nieuwlaat R. et al., 2009). Однако детальный анализ причин смертности показал, что ФП связана не столько с приростом эмболических осложнений, сколько с прогрессированием ХСН за счет снижения насосной функции сердца (Dries D. et al., 1998, Nieuwlaat R. et al., 2009).

Причины этого не совсем очевидны, и одним из объяснений может быть прогрессирование расстройства автономной регуляции, формирование которого при ХСН складывается из двух источников. Прежде всего, это факторы нарушения автономной регуляции, которые накапливаются по мере прогрессирования патологии системы кровообращения, приводя к комбинированным расстройствам нейроэндокринного контроля, проявления которого способны, и изменить клиническую картину заболевания, и ухудшить прогноз. На определенных этапах формирования систолической дисфункции возникают и типичные для сердечной недостаточности расстройства автономной регуляции, которые могут способствовать гемодинамическим нарушениям за счет неадекватной активации симпатического тонуса (Floras J., 2009). При развитии систолической дисфункции

в первую очередь уменьшаются тормозные влияния механорецепторов желудочка. Кроме того, часто наблюдается активация рефлекса предсердий из-за увеличения давления заполнения сердца, а также симпатическая активация, вызванная артериальными хеморецепторами и метаборецепторами скелетных мышц. Учитывая, что при фибрилляции предсердий изменяется процесс заполнения полостей сердца, а из-за нарушения хронотропного контроля снижается регуляция выброса, то можно предполагать, что у больных с ФП могут наблюдаться и некоторые различия автономной регуляции. По некоторым данным, ФП ассоциируется со снижением ортостатической толерантности у больных ХСН.

В связи с этим выполнялась оценка особенностей автономного контроля сосудистого тонуса и их влияние на толерантность к ортостазу у больных ХСН с фибрилляцией предсердий.

Всего было обследовано 61 пациент с ХСН II-IV ф. кл., средний возраст больных –  $56,6 \pm 8,6$  года (рис. 34).

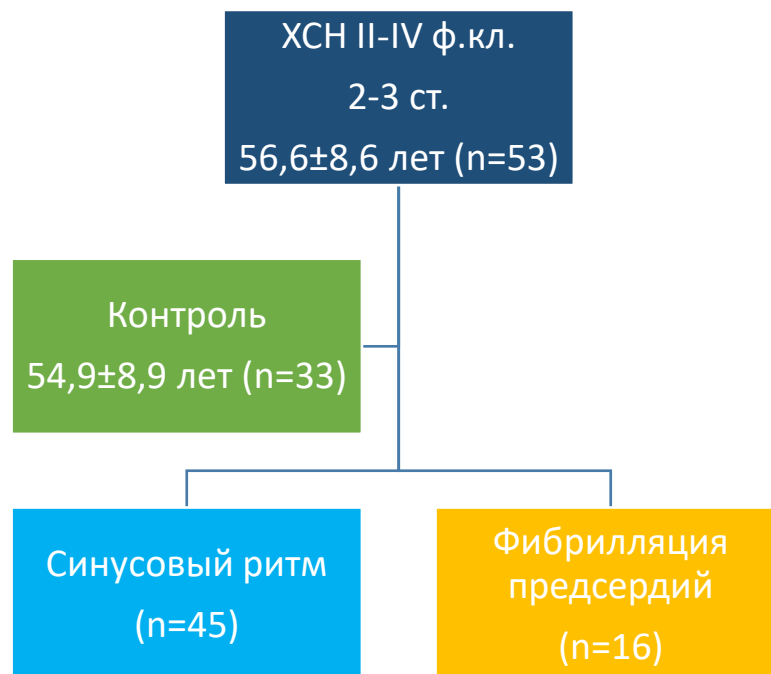


Рисунок 34 – Группы больных и контроля, включенных в анализ

Больные с ФП были немного старше и по клинико-инструментальным параметрам достоверно отличались лишь величиной индекса объема левого

предсердия, при этом имели сопоставимую фракцию выброса и размеры левого желудочка (табл. 42).

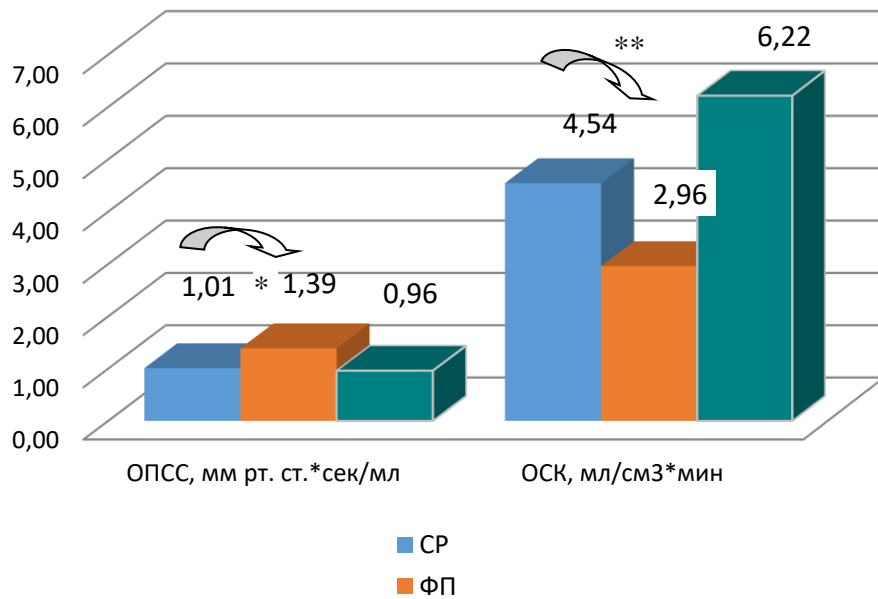
Таблица 42 – Клинико-инструментальная характеристика больных ХСН

Показатель	Синусовый ритм (n=45)	Фибрилляция предсердий (n=16)
Возраст, годы	54,5±8,0	60,1±9,0 *
Частота ИБС	66,7%	80,0%
Фракция выброса, %	35,4±14,8	34,1±12,3
Диастолический объем левого желудочка, см <sup>3</sup>	238,6±126,7	218,1±83,6
Индекс объема левого предсердия, см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	54,2±15,5	69,8±23,7 *

Примечание: \*- достоверные различия (p<0,05)

При обследовании было выявлено, что у больных ХСН с ФП был больше уровень ОПСС: 1,39±0,45 и 1,01±0,29, мм рт. ст.×с/мл; p<0,001, тогда как объемная скорость кровотока предплечья, наоборот, – меньше: 3,0±1,5 и 4,5±2,4 мл/см<sup>3</sup>×мин; p<0,05 (рис. 35 (А)).

А



Б

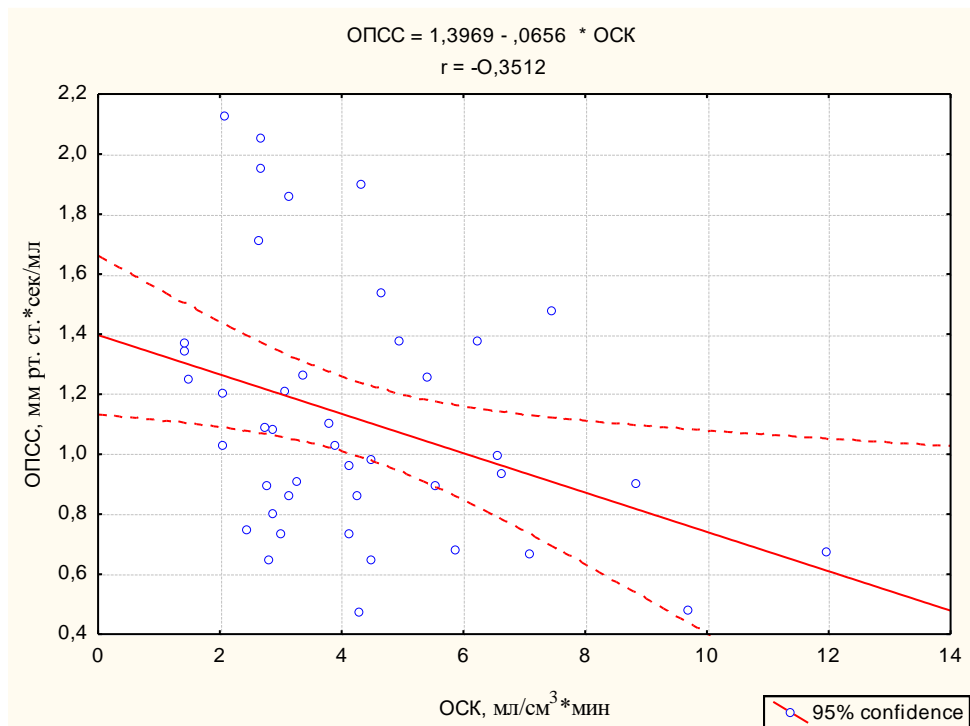


Рисунок 35 – Объемная скорость кожно-мышечного кровотока (ОСК) и общее периферическое сопротивление (ОПСС) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и синусовым ритмом (СР) (А), и связь этих параметров (Б) у больных ХСН

Примечание: фигурная стрелка указывает на достоверные различия между группами пациентов с ХСН, \* – различия группы контроля в сравнении с больными ХСН с ФП, \*\* – различия в сравнении с больными с ФП и СР

У добровольцев группы контроля ОПСС была сопоставима с величиной показателя пациентов с ХСН и синусовым ритмом ( $0,96 \pm 0,25$  мм рт. ст.×с/мл,  $p=0,29$ ), но значительно ниже, чем в группе ФП ( $p<0,001$ ). Величина же кожно-

мышечного кровотока ( $6,22 \pm 3,8$  мл/100см<sup>3</sup>×мин) была больше этого значения, чем у пациентов с ХСН, как с ФП ( $p < 0,001$ ), так и с синусовым ритмом ( $p < 0,05$ ).

При этом ОПСС и ОСК у больных ХСН были связаны обратной корреляционной связью:  $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$  (рис. 35 (Б)).

У пациентов с ФП отмечалось снижение ДАД в ортостазе:  $-2,1 \pm 5,2$  мм рт. ст., тогда как при СР – закономерный прирост:  $2,2 \pm 6,3$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ , который, однако, был менее выраженным, чем у здоровых добровольцев:  $4,5 \pm 6,1$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно.

Кроме того, у пациентов с ФП ортостатическая недостаточность наблюдалась чаще, чем в группе контроля:  $\chi^2 = 7,97$ ;  $p < 0,005$ , тогда как у больных ХСН с синусовым ритмом эти отличия были не достоверными:  $\chi^2 = 2,36$ ;  $p = 0,12$ . Также выявлена тенденция отличий встречаемости и между группами пациентов ХСН с синусовым ритмом и ФП:  $\chi^2 = 2,72$ ;  $p = 0,099$  (таблица 43).

Таблица 43 – Распределение случаев ортостатической недостаточности среди больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий

Ортостатическая недостаточность	Синусовый ритм (n=45)	Фибрилляция предсердий (n=16)	Группа контроля (n=33)
ОН–	35 (77,8%)	9 (56,3%)	30 (90,9%)
ОН+	10 (22,2%)	7 (43,8%)	3 (9,1%)

Примечание: «ОН – », «ОН + » – отсутствие, наличие ортостатической недостаточности

Реакция в ответ на симпатотонические пробы также была различной. Так, прирост диастолического АД в ответ на динамометрическую пробу у больных с ФП был больше,  $15,4 \pm 5,9$  и  $10,8 \pm 5,9$ ;  $p < 0,01$ . В контрольной группе величина прироста диастолического АД оказалась сопоставимой с группой ФП:  $14,2 \pm 4,6$ ,  $p > 0,05$ , тогда как в сравнении с больными ХСН – достоверно выше ( $p < 0,01$ ). Таким образом, у пациентов с ХСН с ФП наблюдается, вероятно, вторичное по отношению к снижению периферического кровотока повышение метаборефлекса. Прирост диастолического АД у больных ХСН был связан с ОПСС прямой корреляционной

связью:  $r=0,25$ ;  $p<0,05$ . Вместе с тем, у больных с ФП величина вазоконстрикции в ответ на холодовой стресс, – наоборот, была меньше:  $0,24\pm0,14$  и  $0,31\pm0,13$  отн. ед.;  $p<0,05$ . В обеих группах значение ХВК меньше, чем в группе контроля:  $0,41\pm0,18$  отн. ед.;  $p<0,001$  и  $p<0,05$  соответственно. Данные проиллюстрированы на рисунке 36.

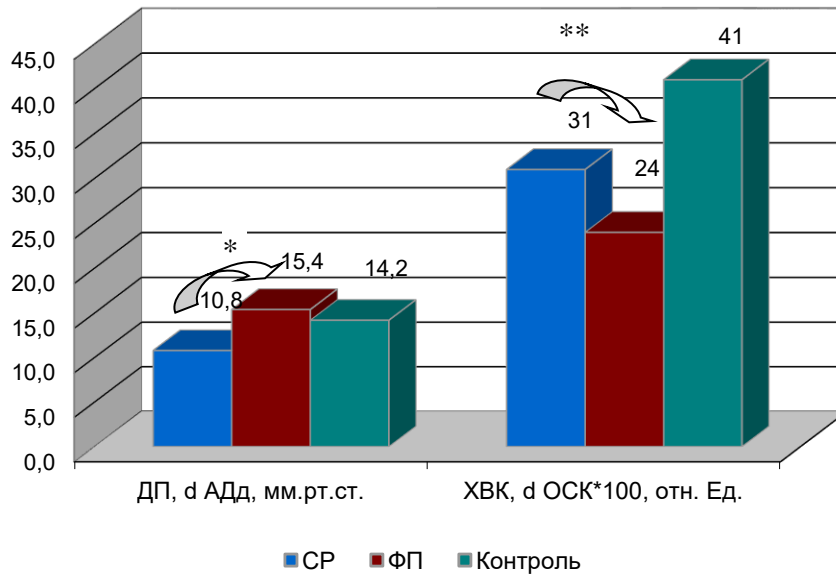


Рисунок 36 – Динамометрическая проба и холодовая вазоконстрикция у больных ХСН с синусовым ритмом (СР) и фибрилляцией предсердий (ФП) в сравнении с группой контроля

Примечание: фигурная стрелка указывает на достоверные различия между группами пациентов с ХСН, \* – различия группы контроля в сравнении с больными ХСН с СР, \*\* – различия в сравнении с больными с ФП и СР

При анализе взаимосвязи ортостатической интолерантности с параметрами гемодинамики и особенностями автономного контроля было установлено, что динамика диастолического АД в ортостазе была обратно связана с исходным ОПСС. При этом зависимость выявлялась как в общей группе больных ( $r= -0,43$ ;  $p<0,001$ ), так и при анализе в каждой из групп: у пациентов с синусовым ритмом ( $r= -0,33$ ;  $p<0,05$ ) и фибрилляцией предсердий ( $r= -0,58$ ;  $p<0,01$ ). Кроме того, у больных ХСН в общей популяции выявлена зависимость динамики диастолического АД в ортостазе с величиной ВК КПБР ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), а у



пациентов с синусовым ритмом – с величиной артериального барорефлекса ( $r=0,58$ ;  $p<0,01$ ) (рис. 37).

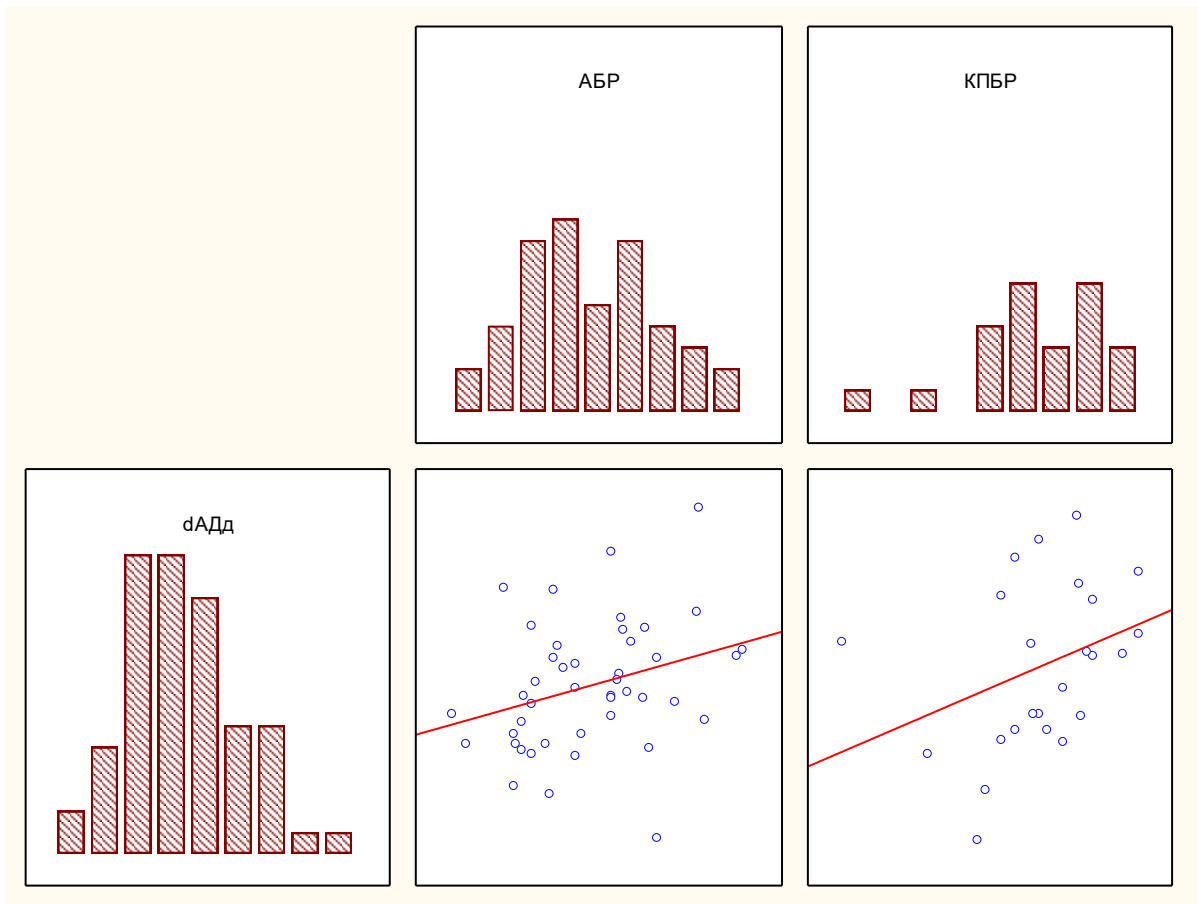


Рисунок 37 – Непараметрическая корреляция барорефлекторной регуляции и динамики диастолического АД в ортостазе у больных ХСН

Примечание: dАДд – динамика диастолического АД в ортостазе, АБР – артериальный барорефлекс, КПБР – вазомоторный компонент кардиопульмонального барорефлекса

Таким образом, ФП у больных с ХСН ассоциируется с приростом сосудистого тонуса и снижением периферического кровообращения. Симпатотонические тесты меняются разнонаправлено: одновременный прирост метаборефлекса, связанный с повышением сосудистого тонуса в покое, сочетается со снижением холодовой вазоконстрикции. Нарушение ортостатической толерантности, которое чаще выявляется у пациентов с фибрилляцией предсердий связано, с одной стороны с ухудшением реакции на уменьшение венозного возврата, с другой, – с повышенным значением ОПСС у этих пациентов. Величина артериального

барорефлекса ассоциируется с ортостатической устойчивостью, по крайней мере, у больных ХСН с синусовым ритмом.

**ГЛАВА 5.****РЕЗУЛЬТАТЫ. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ  
АВТОНОМНОГО КОНТРОЛЯ****5.1. Нарушения автономной регуляции кровообращения и  
особенности артериальной гипертензии**

Для изучения особенностей артериальной гипертензии в зависимости от характера нарушений автономного контроля выполнялось суточное мониторирование АД, а также на основе 3-суточного мониторирования изучался профиль АД у пациентов с гипертонической болезнью. Последовательность манипуляций при подборе терапии для коррекции профиля АД представлена на рисунке 38.

Суточное мониторирование было выполнено 106 пациентам, средний возраст больных составил  $54,8 \pm 16,1$  года. При наличии артериальной гипертензии назначалась комбинированная антигипертензивная терапия. При повторном визите в сроки от 2 до 3 недель (в среднем  $17 \pm 3$  дня) оценивались результаты домашнего и офисного измерения АД, а также динамика субъективной оценки самочувствия пациента.

В случае сохраняющихся жалоб на плохое самочувствие и/или при неудовлетворительном контроле АД по результатам самостоятельного и офисного измерения АД выполнялось суточное мониторирование АД с последующей оценкой профиля АД. Трехсуточное мониторирование проведено 51 больному, у 46 из них была возможна корректная оценка профиля. Согласно состоянию профиля АД выполнялась коррекция антигипертензивной терапии. В случае хорошей переносимости лечения, повторное исследование выполнялось через  $6 \pm 1$  месяц ( $174 \pm 27$  дней) после первого визита. Оценка динамики профиля АД и автономной регуляции кровообращения в ходе исследования до и после назначения терапии, была выполнена 63 пациентам, в том числе 17 пациентам, которым не

требовалось коррекции терапии, и 46 пациентам, которым коррекция терапии была необходима на основании исходных изменений профиля АД, выявленных при 3-суточном мониторинге.



Рисунок 38 – Алгоритм подбора антигипертензивной терапии на основании оценки профиля артериального давления

### **5.1.1. Выраженность повышения, и вариабельность артериального давления у больных при автономной дисфункции**

В ходе первичного исследования было установлено, что у 92 (87%) из 106 пациентов имелись различные отклонения профиля АД, которые представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Отклонение показателей суточного мониторирования от нормального значения у обследованных больных ГБ

Показатель	Среднее значение в группе	Нормальные значения	Число пациентов с отклонением показателя	Частота выявления отклонения, %
АДс днем, мм рт. ст.	129±15	<135	34	32
АДд днем, мм рт. ст.	78±10	<85	34	32
АДс ночью, мм рт. ст.	124±17	<120	55	52
АДд ночью, мм рт. ст.	72±11	<70	57	54
Индекс нагрузки АДс днем, %	37±29	<15	64	60
Индекс нагрузки АДд днем, %	22±24	<15	60	57
Индекс нагрузки АДс ночью, %	38±39	<15	71	67
Индекс нагрузки АДд ночью, %	23±25	<15	49	46
Снижение АДс ночью	4±9	>10	73	69
Снижение АДд ночью, %	8±9	>10	53	50

Примечание: АДс – систолическое АД, АДд – диастолическое АД

### Автономная регуляция и артериального давления в покое

В ходе корреляционного анализа было установлено, что средняя величина систолического АД, зарегистрированная при измерении в положении лежа в покое в течение 10 минут была связана с величиной артериального барорефлекса обратной корреляционной связью:  $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ . Еще более значимой была связь между ЧСС в покое и величиной АБР:  $r = -0,39$ ;  $p < 0,001$ .

Вместе с тем, величина систолического АД была связана с вариабельностью ритма, АД и их совместной изменчивостью (кросс-спектром). При этом выявлялась

положительная корреляция между уровнем систолического АД и величиной вариабельности ритма в низкочастотном диапазоне (рис. 39 - А),  $r=0,19$ ;  $p<0,05$ , тогда как связи с другими диапазонами не выявлено. Вариабельность давления была связана с уровнем систолического АД во всех диапазонах спектра, однако наиболее сильная связь выявлялась для низкочастотного (Мейеровского) диапазона (рис. 39 - Б). Еще более значимой была связь уровня систолического АД с величиной кросс-спектра. При этом максимальная величина коэффициента корреляции также определена для низкочастотного диапазона (рис. 39 - В).

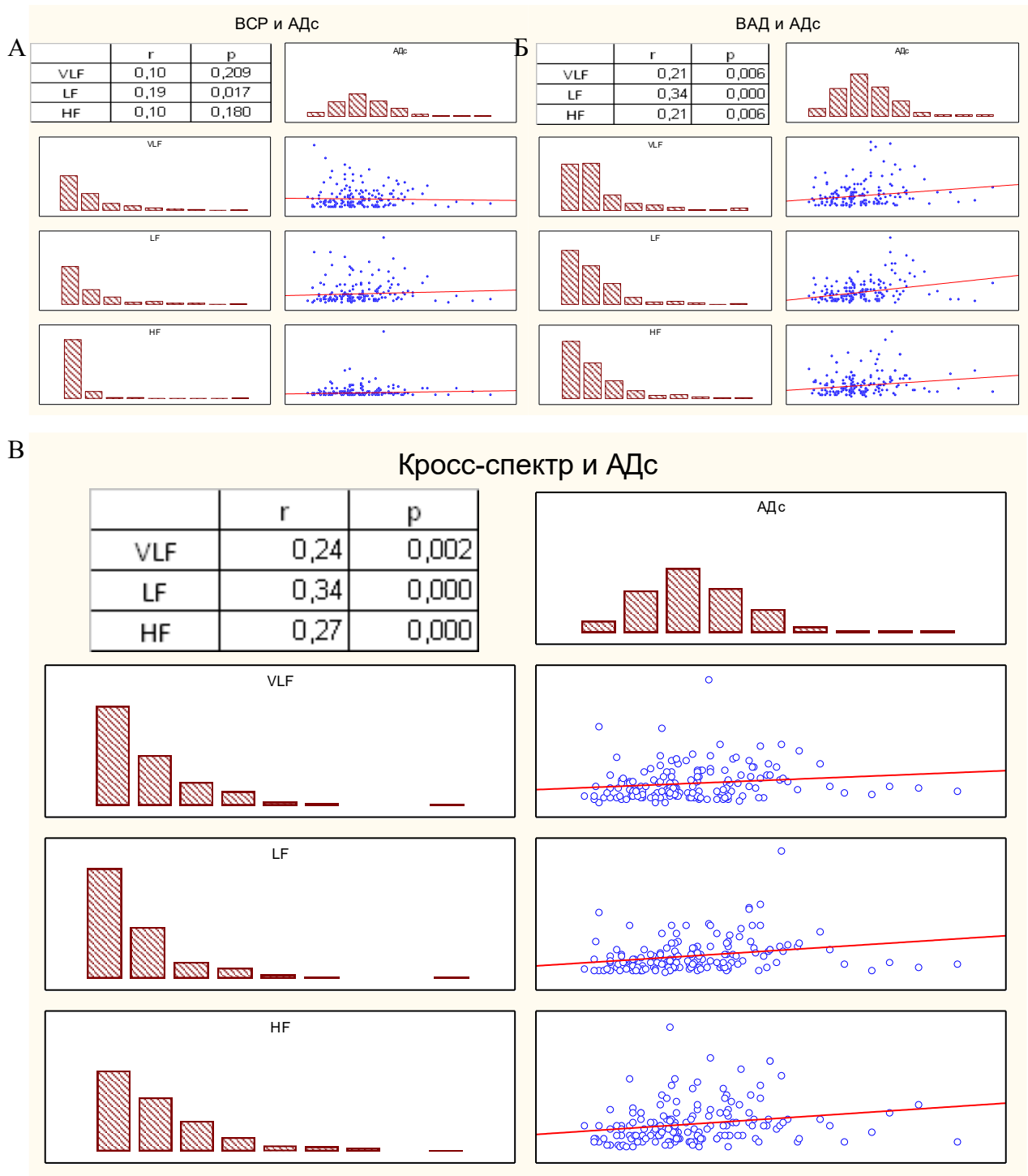


Рисунок 39 – Связь уровня систолического АД в покое с вариабельностью ритма (А), вариабельностью АД (Б) и кросс-спектра (В) у пациентов с гипертонической болезнью

Примечание: АДс – систолическое АД, VLF вариабельность АД в сверхнизкочастотном, LF – в низкочастотном, HF – в высокочастотном диапазоне спектра

Исходя из полученных данных, можно предположить, что повышение АД имеет общие механизмы с приростом его вариабельности, преимущественно в

низкочастотном диапазоне, который преимущественно отражает нейрогенные влияния на сосуды. Повышение же вариабельности ритма сердца, вероятнее всего, является отражением вторичного по отношению к колебанию АД изменения ЧСС, обусловленного барорефлекторными механизмами обратной связи. Об этом свидетельствует сильная связь величины исходного АД с величиной совместной изменчивости (кросс-спектра) ритма и АД. Другими словами, обнаруженная связь подтверждает симпатотонический вклад в формирование пика ВСР в низкочастотном диапазоне.

Оценка связи показателей суточного мониторинга АД, как с величиной АД в покое, так и параметрами автономной регуляции также выявила ряд характерных взаимосвязей. Например, величина АД в покое обнаруживала лишь тенденцию к связи со средними значениями АД во время суточного мониторинга. Систолическое АД в покое было слабо связано со средненочным АД ( $r=0,19$ ;  $p=0,08$ ), а диастолическое в покое – со среднедневным диастолическим АД ( $r=0,22$ ,  $p=0,06$ ).

Вместе с тем, выявлялась взаимосвязь между уровнем АД и индексом нагрузки. Так, систолическое АД коррелировало с индексом нагрузки систолического АД ночью ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ) и была выявлена тенденция к связи с индексом нагрузки систолического АД днем ( $r=0,24$ ,  $p=0,051$ ). Уровень диастолического АД в покое положительно коррелировал с величиной индекса нагрузкой АД днем ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ).

### **Автономная регуляция и уровень артериального давления по данным суточного мониторинга**

Величина артериального барорефлекса коррелировала со средним значением систолического АД и индексом нагрузки систолическим АД днем:  $r= -0,28$ ;  $p<0,05$  и  $r= -0,25$ ,  $p=0,05$ .



Величина же ВК КПБР была обратно связана со средним значением систолического АД днем:  $r = -0,47$ ;  $p < 0,01$  и ночью  $r = -0,63$ ;  $p < 0,001$ , а также индексом нагрузки систолическим АД ночью:  $r = -0,55$ ,  $p < 0,005$  (рис. 40).

Индекс Вальсальвы в противоположность показателям барорефлекторной регуляции был прямо связан с уровнем АД. Среднее диастолическое АД днем и индекс нагрузки диастолическим АД днем и ночью прямо коррелировали с величиной индекса Вальсальвы:  $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ , соответственно.

С уровнем диастолического АД днем была связана и вариабельность ритма в низкочастотном 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 были связаны как среднее значение диастолического давления днем, так и индекс нагрузки диастолическим давлением днем и ночью:  $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,29$ ;  $p < 0,01$ .

Кроме того, выявлена прямая корреляционная зависимость величины среднего диастолического АД днем от мощности кросс-спектра в низкочастотном диапазоне:  $r = 0,40$ ;  $p < 0,005$ .

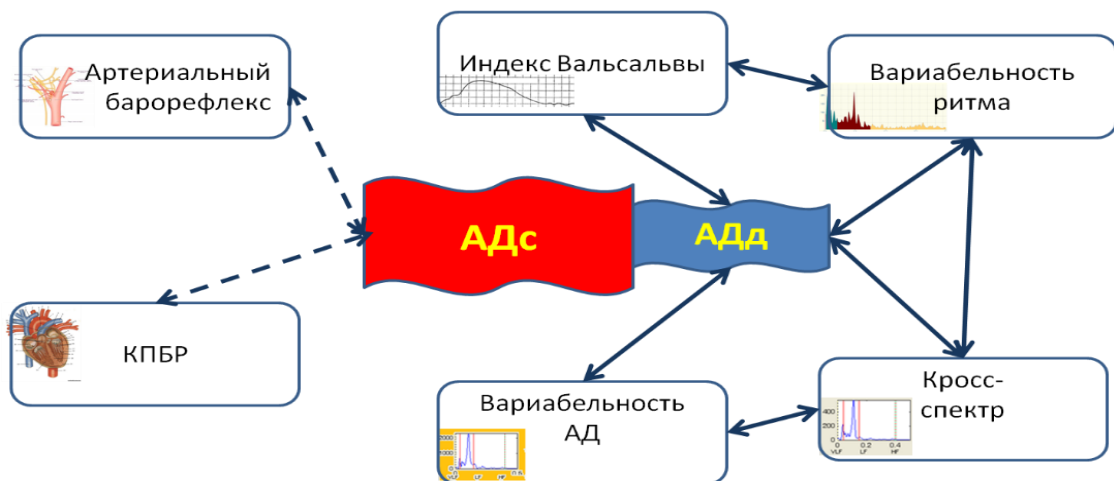


Рисунок 40 – Основные связи уровня АД и параметров автономной регуляции у больных ГБ

← → – прямая связь  
 ← - - → – обратная связь.

Следует отметить, что величина индекса Вальсальвы была связана с мощностью ВСР в низкочастотном диапазоне и симпатовагальным соотношением:  $r=0,39$ ;  $p<0,005$ ;  $r=0,40$ ;  $p<0,005$ , а также с мощностью ВАД и кросс-спектра в этом же диапазоне:  $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ;  $r=0,48$ ;  $p<0,001$ . В свою очередь, мощность кросс-спектра была закономерно коррелировала с ВСР и ВАД.

Таким образом, уровень систолического АД и характеризующие его повышение параметры суточного монитора АД связаны отрицательной обратной связью с состоянием барорефлекторной регуляции, тогда как диастолического АД – прямой с эфферентными механизмами нейрогенного симпатического контроля тонуса сосудов и сердечного ритма.

### **5.1.2. Автономная регуляция кровообращения и трудности в подборе антигипертензивной терапии у больных с изменениями суточного профиля артериального давления**

Несмотря на ранее назначенную антигипертензивную терапию у 51 (55%) пациентов контроль АД при повторном визите был неудовлетворительным. Это выражалось в наличии жалоб на плохое самочувствие и/или лабильность АД, а также высокие цифры офисного измерения АД. В связи с этим пациентам на основе 3-суточного мониторирования анализировался суточный профиль АД (СПАД). В результате выполненного анализа было установлено, что 46 пациентов нуждались в дополнительной коррекции терапии. Основные причины неадекватного контроля АД представлены в таблице 45. У отдельных пациентов количество выраженных отклонений АД (пики или спады более 10 мм рт. ст.) доходило до 4.

Таблица 45 – Изменения циркадного профиля АД в результате анализа данных 3-суточного мониторирования

Показатель	Число пациентов	Встречаемость, %
Повышение среднего или индекса нагрузки АДс днем	12	26

Повышение среднего или индекса нагрузки АДд днем	11	24
Повышение среднего или индекса нагрузки АДс ночью	22	48
Повышение среднего или индекса нагрузки АДд ночью	18	39
Повышение вариабельности АД	26	57
Неадекватное снижение АД ночью	24	52
Суточные колебания АД >10 мм рт. ст.	14	30

### **Неадекватный контроль артериального давления и автономная дисфункция**

При сравнительном анализе параметров автономной регуляции у пациентов с измененным и низким показателем суточного спектра АД на фоне ранее назначенной комбинированной терапии было выявлено ряд различий автономного контроля. Так, обнаружено, что неадекватный контроль систолического АД днем ассоциируется со снижением функции КПБР:  $-0,11 \pm 0,10$  и  $0,30 \pm 0,20$  отн. ед.;  $p < 0,05$ , а также со снижением холодовой вазоконстрикции:  $0,21 \pm 0,11$  и  $0,36 \pm 0,10$ ;  $p < 0,05$ . (рис. 41).

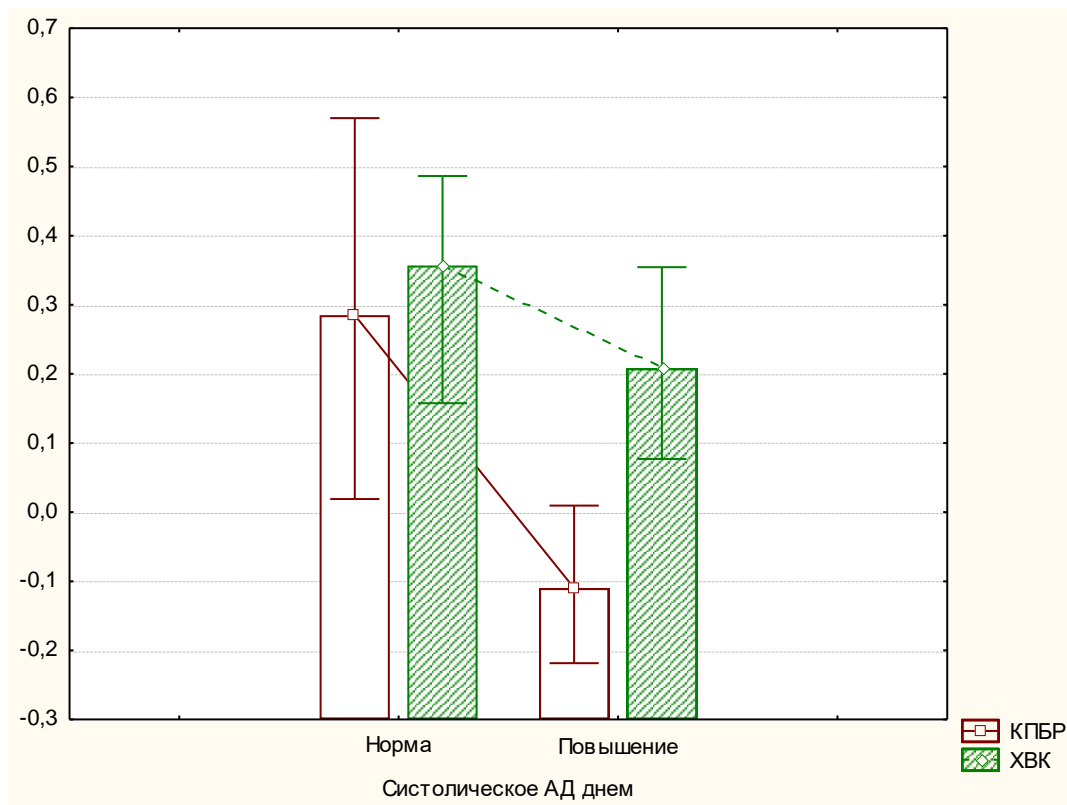


Рисунок 41 – Вазомоторная регуляция у больных с неадекватным контролем систолического АД днем на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Примечание: КПБР – кардиопульмональный барорефлекс, ХВК – холодная вазоконстрикция

У больных с повышенным систолическим АД ночью, также была выявлена значимая дисфункция ВК КПБР:  $-0,06 \pm 0,15$  и  $0,33 \pm 0,24$ ;  $p < 0,01$ , снижение вариабельности ритма сердца в низкочастотном диапазоне:  $536 \pm 428$  и  $1124 \pm 1030$   $\text{мс}^2$ ;  $p < 0,01$ , а также тенденция к снижению общей мощности спектра ВСР:  $1636 \pm 1391$  и  $3940 \pm 4447$   $p = 0,065$  (рис. 42).

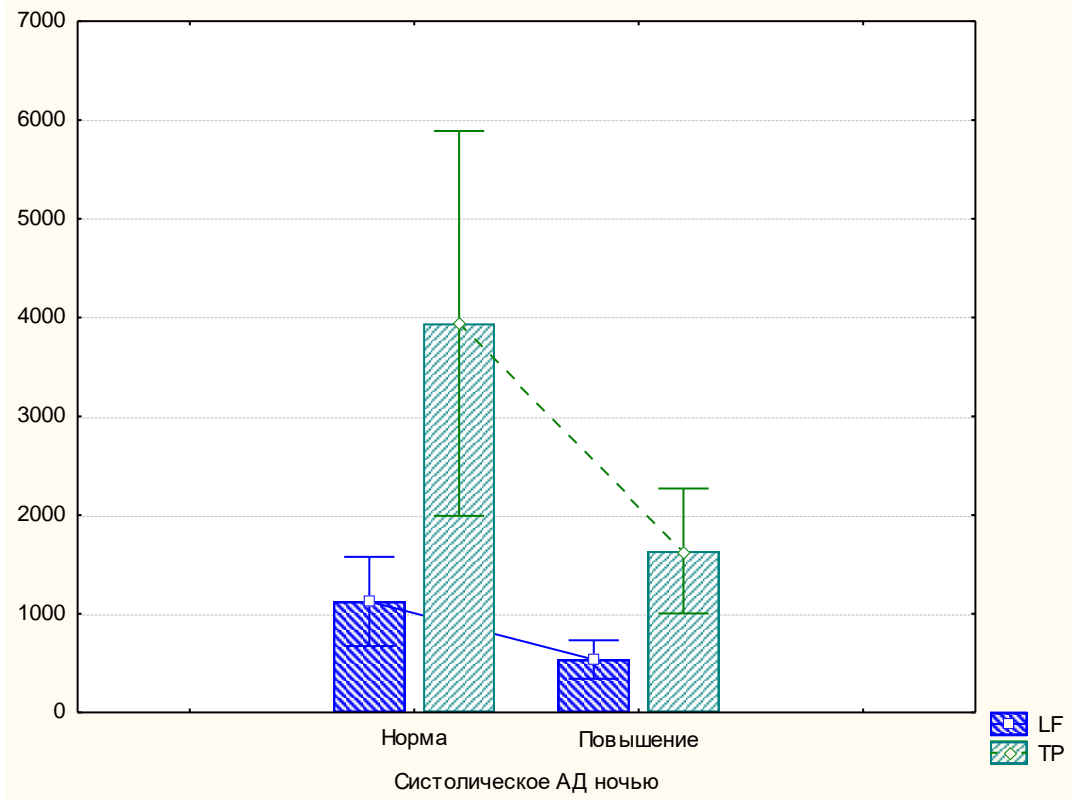


Рисунок 42 – Вариабельность сердечного ритма у пациентов с неадекватным контролем систолического АД ночью на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Примечание: LF – низкочастотный диапазон спектра, TP – общая мощность спектра.

В группе пациентов с сохраняющимся повышенным значением среднего уровня диастолического АД днем была больше реакция диастолического АД в ответ на динамометрическую пробу:  $18,1 \pm 7,5$  и  $11,9 \pm 5,6$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ . Кроме того, в этой группе была выше мощность ВАД и кросс-спектра в низкочастотном 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×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 диастолическим АД ночью также наблюдалось повышение симпатовагального индекса:  $2,0 \pm 1,5$  и  $1,1 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$  (рис 43).

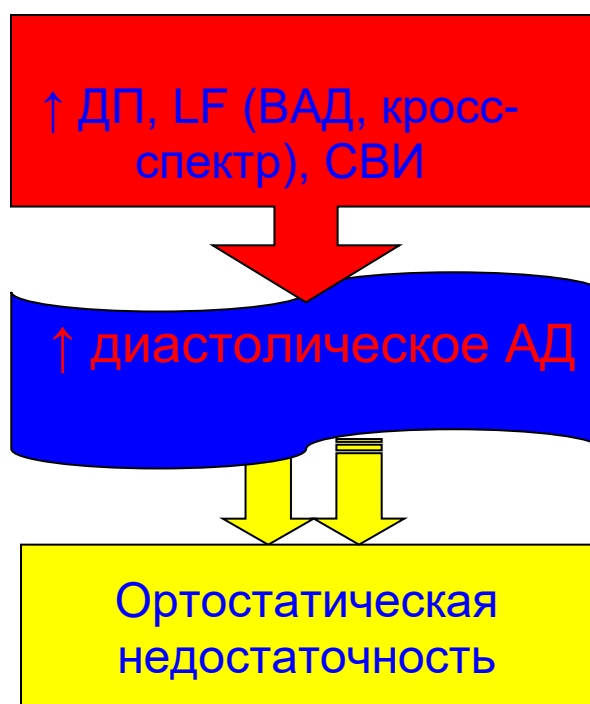


Рисунок 43 – Особенности автономной регуляции у больных с резистентностью к снижению диастолического АД в ходе комбинированной антигипертензивной терапии

Примечание: ДП – динамометрическая проба, LF – низкочастотный диапазон спектра, ВАД – вариабельности АД, СВИ – симпато-вагальный индекс.

С другой стороны, у пациентов с повышенным индексом нагрузки давлением сильнее снижалось систолическое АД в ортостазе:  $-12,5 \pm 12,5$  и  $-0,3 \pm 11,2$ ;  $p < 0,01$ .

Иначе говоря, недостаточный контроль диастолического АД в ответ на антигипертензивную терапию с одной стороны связан с повышенной симпатотонической реактивностью сосудов в покое и при мышечном напряжении, а с другой – со снижением толерантности к ортостазу.

### **Вариабельность артериального давления и автономная дисфункция**

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

Пациенты с повышенной вариабельностью диастолического АД ночью также имели тенденцию к снижению ИВ:  $1,54 \pm 0,18$  и  $1,71 \pm 0,26$ ;  $p < 0,06$ . Кроме того, у

пациентов этой группы наблюдалось повышение среднегруппового значения систолического АД во время пробы с пассивным ортостазом ( $4,9 \pm 13,3$  мм рт. ст.), вместо закономерного его снижения, выявляемого у пациентов без повышения вариабельности диастолического АД ( $-7,5 \pm 10,1$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ) и у пациентов с адекватно снизившимся АД при первичном назначении антигипертензивных препаратов ( $-5,8 \pm 6,7$  мм рт. ст.). В этой группе чаще встречались пациенты с ортостатической гипертензией, то есть пациентов, у которых систолическое АД парадоксально увеличивается в ортостазе:  $\chi^2=4,4$ ;  $p < 0,05$  (табл. 46).

Таблица 46 – Распространенность типа реакции систолического АД в ортостазе в группах больных с высокой и нормальной вариабельностью диастолического АД ночью и в группе контроля

Вариабельность диастолического АД ночью	Адекватная реакция АДс в ортостазе	Ортостатическая гипертензия
Пациенты с повышением значением	8 (44%)	10 (56%)
Пациенты с нормальным значением	21 (75%)	7 (25%)
В группе контроля	28 (72%)	11 (28%)

$p < 0,05$  (сравнение пациентов с высокой и нормальной вариабельностью АД ночью)  
 $p > 0,05$  (сравнение группы контроля с группами пациентов)

У пациентов с адекватным снижением АД после первичного назначения препаратов (группы контроля) распространенность пациентов, с повышением АД в ортостазе не отличалась от группы без повышения вариабельности АД ночью.

### **Неадекватное снижение артериального давления ночью и автономная дисфункция**

Неадекватное снижение систолического АД ночью ассоциировалось с целым рядом расстройств автономной регуляции, к которым относились меньшее значение АБР:  $6,1 \pm 3,0$  и  $9,5 \pm 5,3$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,05$ . Также наблюдалось снижение вазомоторной регуляции, заключавшееся в снижении величины ВК КПБР:

0,01±0,18 и 0,36±0,25 отн. ед.;  $p<0,05$  и ХВК: 0,30±0,11 и 0,40±0,11;  $p<0,05$ . При этом отличия артериального барорефлекса и вазомоторной реактивности были достоверны не только между пациентами групп, но и между группой с неадекватным снижением АД ночью и группой контроля (рис. 44).

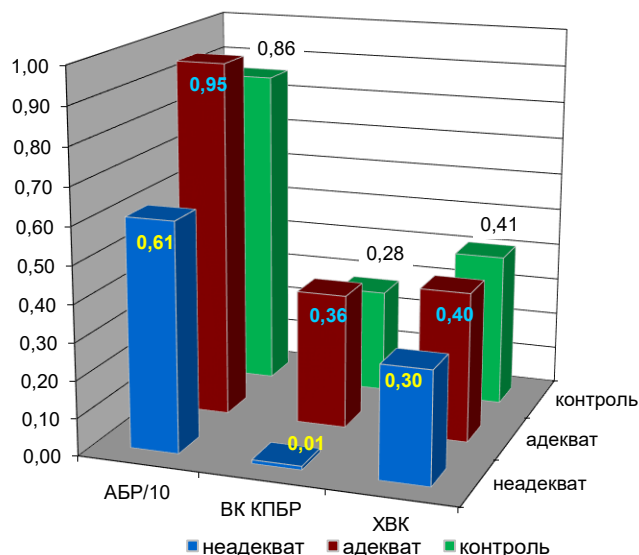


Рисунок 44 – Показатели барорефлекторной регуляции и холодовой вазоконстрикции у пациентов с неадекватным и адекватным снижением систолического АД ночью

Примечание: АБР/10 – артериальный барорефлекс, приведенный к размерности оси путем деления значения на 10, ВК КПБР – вазомоторный компонент кардиопульмонального барорефлекса, ХВК – холодовая вазоконстрикция

Кроме того, у пациентов с неадекватным ночным снижением АД была ниже вариабельность сердечного ритма во всех диапазонах, VLF: 642±852 и 2253±2032 мс<sup>2</sup>;  $p<0,005$ , LF: 480±391 и 1720±1009 мс<sup>2</sup>;  $p<0,001$  HF: 476±385 и 1846±2878 мс<sup>2</sup>;  $p<0,05$ , а также и кросс-спектра в низкочастотном диапазоне: 0,14±0,13 и 0,38±0,27 мс×мм рт. ст.;  $p<0,005$ . Данные проиллюстрированы на рисунке 45.

За исключением величины низкочастотного компонента спектра ВАД спектральные показатели группы контроля имели тенденцию к меньшей величине по сравнению с пациентами, у которых систолическое АД в ночные часы снижалось адекватно.



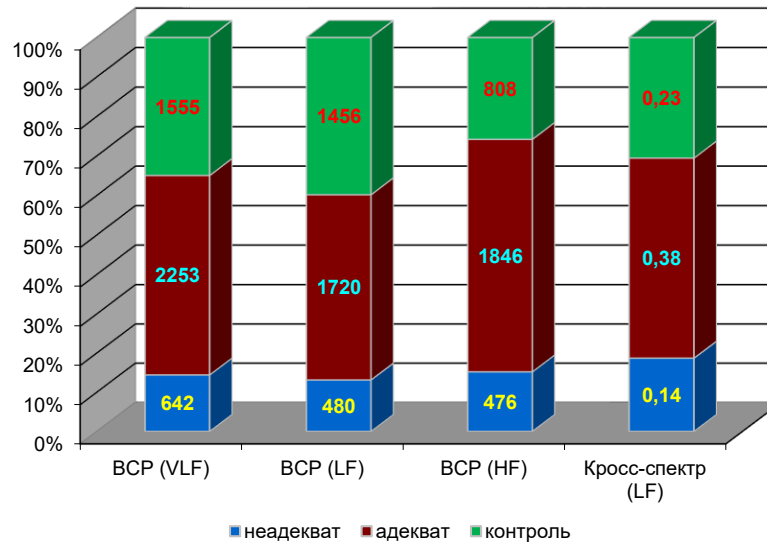


Рисунок 45 – Спектральные характеристики у пациентов с неадекватным и адекватным снижением систолического АД ночью

Таким образом, показатели суточного профиля АД связаны с рядом различных параметров автономной регуляции кровообращения.

У пациентов с нормальной реакцией АД в ночные часы показатели автономной регуляции не только не уступали группе контроля, но по ряду показателей демонстрировали тенденцию к превосходству. Возможно, именно эти особенности автономной регуляции обуславливают сохранность контроля профиля АД у больных с артериальной гипертензией.

Влияние терапии на динамику автономной регуляции будет описано в последующее главе 6, разделе 6.1.1.

## 5.2. Особенности течения заболевания в зависимости от состояния автономного контроля

Автономная регуляция кровообращения влияет на ряд параметров гемодинамики, изменение которых может ассоциироваться с ухудшением самочувствия и сопровождаться различной клинической симптоматикой. Одной из таких клинических проблем является ортостатическая интолерантность,

проявляющаяся разнообразными симптомами гипотензии и в крайнем своем проявлении приводящая к синкопальным состояниям.

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

Известно, что снижение АД в ортостазе может быть обусловлено различными причинами. Для их анализа и изучения преимущественного генеза ортостатической интолерантности на разных этапах сердечно-сосудистого континуума мы оценивали гемодинамические особенности и параметры автономной регуляции в зависимости от состояния динамики артериального давления, как в ранний период, так и на протяжении ортостаза. Отдельно изучалось состояние автономного контроля у пациентов с ортостатическими обмороками.

Добровольцам группы контроля и пациентам различных групп выполнялся тилт-тест по сокращенному протоколу, а пациентам с синкопальными состояниями в анамнезе – по полному Вестминстерскому и/или медикаментозному итальянскому протоколу.

Данные о распространенности ортостатической недостаточности представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Распространенность ортостатической недостаточности на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

Группа		Норма	ОН	$\chi^2$	p
Контроль	Всего	141 (92%)	12 (8%)	0	>0,05
	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

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

В ходе сравнительного анализа было выявлено, что группы контроля ГБ I и II ст. не различались по частоте выявления ортостатической недостаточности, тогда как у больных ИБС и во всех группах ХСН встречаемость ортостатической недостаточности была выше.

Среднегрупповая величина снижения АД также не различалась в группах контроля, ГБ I и II ст. (рис. 46).

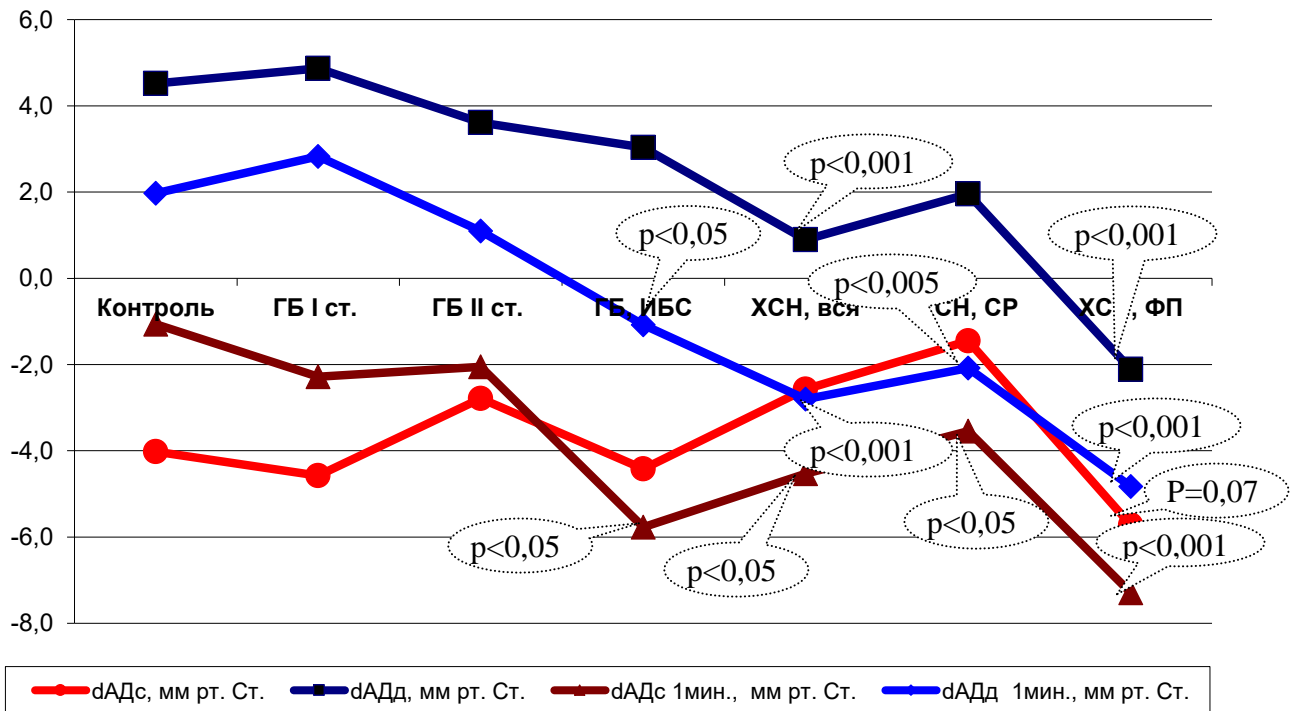


Рисунок 46 – Динамика систолического и диастолического АД в первую минуту и ортостаза и в течение всего ортостатического периода в группе контроля и у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

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

У больных ИБС в сравнении с группой контроля наблюдалось более выраженное снижение как систолического:  $-1,1 \pm 8,7$  и  $-5,8 \pm 8,0$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ , так и диастолического АД  $2,0 \pm 8,0$  и  $-1,1 \pm 10,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ . А у пациентов с ХСН наблюдалось снижение прежде всего диастолического АД, как в первую минуту ( $2,0 \pm 8,0$  и  $-2,8 \pm 8,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ), так и во время всего ортостатического периода:  $4,5 \pm 6,7$  и  $0,9 \pm 7,7$ ;  $p < 0,001$ . Кроме того, в этой группе в первую минуту систолическое АД снижалось также более значительно, чем в контрольной группе:  $-1,1 \pm 8,7$  и  $-4,5 \pm 10,2$ ;  $p < 0,05$ .

Однако наиболее значимые отклонения ортостатической устойчивости наблюдались у больных ХСН с фибрилляцией предсердий. В этой группе все показатели были самыми низкими среди остальных групп. Кроме того, у больных с ФП наблюдалась тенденция и к снижению среднего уровня систолического АД за весь период ортостаза:  $-4,0 \pm 11$  и  $-5,7 \pm 10,0$  мм рт. ст.;  $p = 0,07$ . Таким образом, снижение ортостатической толерантности является характерным синдромом прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, особенно прогрессирующим при возникновении фибрилляции предсердий.

В общей группе обследованных методами сравнительного и корреляционного анализа был выделен ряд факторов, обуславливающих ортостатическую недостаточность в общей популяции. К ним относится возраст, с которым коррелировали инициальная систолическая и диастолическая гипотензия ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = -0,20$ ;  $p < 0,001$ , соответственно), а также пролонгированная диастолическая гипотензия:  $r = -0,16$ ;  $p < 0,005$ . Средний возраст пациентов с ортостатической недостаточностью был больше:  $57,0 \pm 16,6$  и  $42,8 \pm 17,4$ ;  $p < 0,001$ . У пациентов с ортостатической гипотензией чаще встречались ИМ:  $\chi^2 = 12,7$ ;  $p < 0,001$  (рис. 47 (А)).

Среди пациентов с ортостатической недостаточностью чаще встречалась и тяжелая сердечная недостаточность  $\chi^2 = 13,1$ ;  $p < 0,01$  (рис. 47 (Б)).

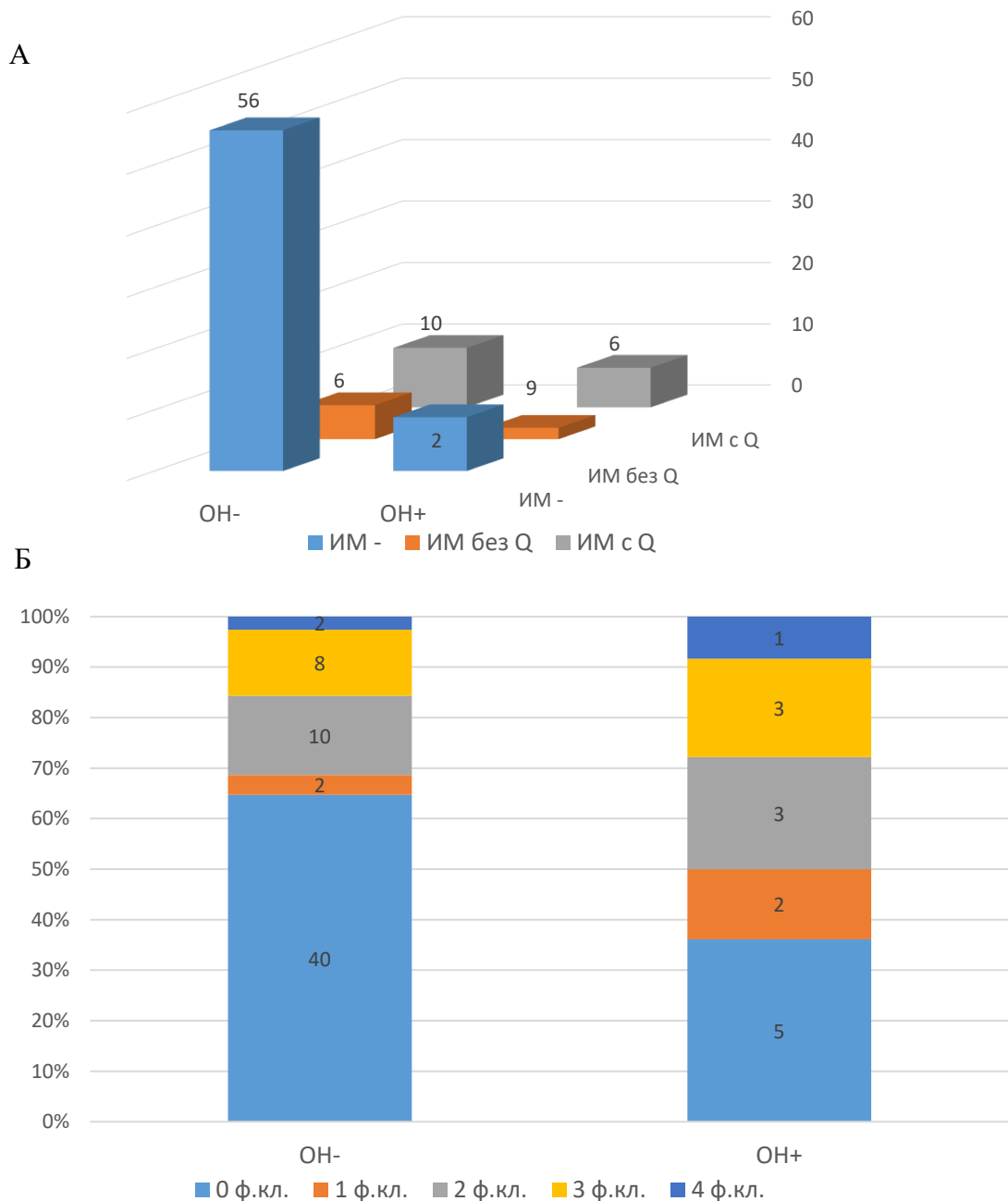


Рисунок 47 – Распределение инфарктов (А) и тяжести ХСН (Б) среди пациентов с ортостатической недостаточностью

Кроме того у пациентов этой группы чаще выявлялись нарушения локальной сократимости передней стенки:  $\chi^2=13,6$ ;  $p<0,001$ , и межжелудочковой перегородки:  $\chi^2=7,6$ ;  $p<0,05$ , а также и степень стенозирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии по данным коронарографии:  $80\pm 28\%$  и  $53,2\pm 30,8\%$ ;  $p<0,05$ . У пациентов этой группы был выше уровень систолического АД и индекс нагрузки систолическим АД ночью:  $142\pm 15$  и  $122\pm 16$  мм рт. ст.;  $p<0,05$ ;  $75\pm 47$  и

32±31%;  $p < 0,05$ . В этой группе был ниже кожно-мышечный кровоток в нижней трети предплечья:  $4,0 \pm 1,9$  и  $5,6 \pm 3,2$  мл/100 см<sup>3</sup>×мин;  $p < 0,05$  и выше ОПСС:  $1 \pm 0,3$  и  $0,98 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$ , а также величина ВК КПБР:  $0 \pm 0,23$  и  $0,22 \pm 0,2$  отн. ед.;  $p < 0,05$ .

В этой группе была выше вариабельность АД в дыхательном диапазоне:  $14,5 \pm 11,7$  и  $8,5 \pm 19,5$ ;  $p < 0,005$ , но ниже кросс-спектр в низкочастотном диапазоне:  $0,15 \pm 0,15$  и  $0,24 \pm 0,22$ ;  $p < 0,01$ . Также в этой группе в ортостазе ВАД и мощность кросс-спектра в низкочастотном диапазоне прирастали значительно меньше:  $19,7 \pm 37,5$  и  $35,40 \pm 40,4$ ;  $p < 0,05$ ;  $0,03 \pm 0,15$  и  $0,17 \pm 0,37$ ;  $p < 0,05$ .

Изменение систолического АД в ортостазе коррелировало с массой тела:  $r = 0,15$ ;  $p < 0,005$ . При этом лица с большей массой меньше снижали систолическое АД в ортостазе, тогда как степень прироста диастолического АД в первую минуту и на протяжении всего ортостаза положительно коррелировали с величиной фракции выброса:  $r = 0,27$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = 0,31$ ;  $p < 0,001$  соответственно (рис. 48).

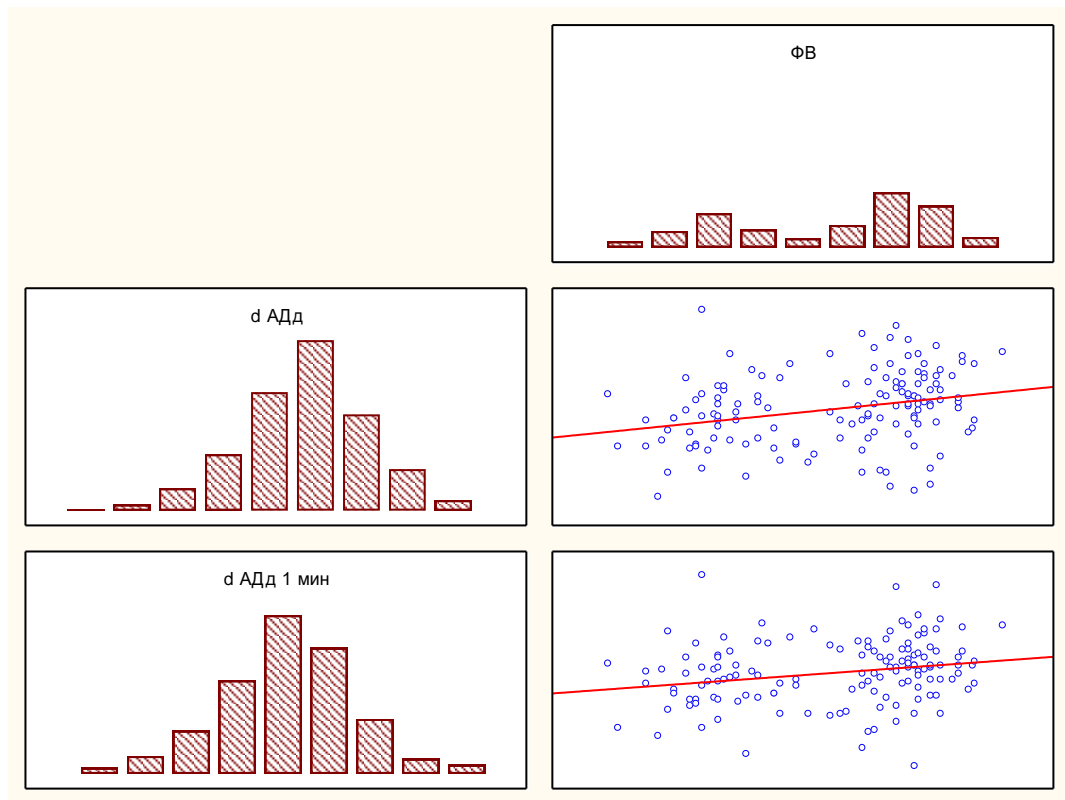


Рисунок 48 – Зависимость динамики диастолического АД в первую минуту и на протяжении всего ортостаза от фракции выброса у больных ХСН

Выраженность пролонгированной и инициальной диастолической ортостатической гипотензии была связана отрицательной обратной связью с рядом показателей внутрисердечной гемодинамики. Это размер левого предсердия, диастолический и систолический размеры левого желудочка, размеры правого желудочка и предсердия, степень митральной регургитации, а также величина индекса нарушения локальной сократимости передней и задней стенок, межжелудочковой перегородки и верхушки. Коэффициенты корреляции представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Корреляционная связь и между динамикой АД в первую минуту на протяжении всего ортостаза с показателями внутрисердечной гемодинамики у больных ХСН (n=60)

Показатель	dАДд		dАДд <sub>1 мин</sub>	
	r	p	r	p
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
Правый желудочек	-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

Примечание: dАДд – динамика диастолического АД в ортостазе, dАДд<sub>1 мин</sub> – 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 диастолического АД в ортостазе напрямую коррелировала с величиной АБР:  $r=0,19$ ;  $p<0,001$ , то есть у пациентов с дисфункцией артериального барорефлекса диастолическая гипотензия была более выраженной (рис. 49).

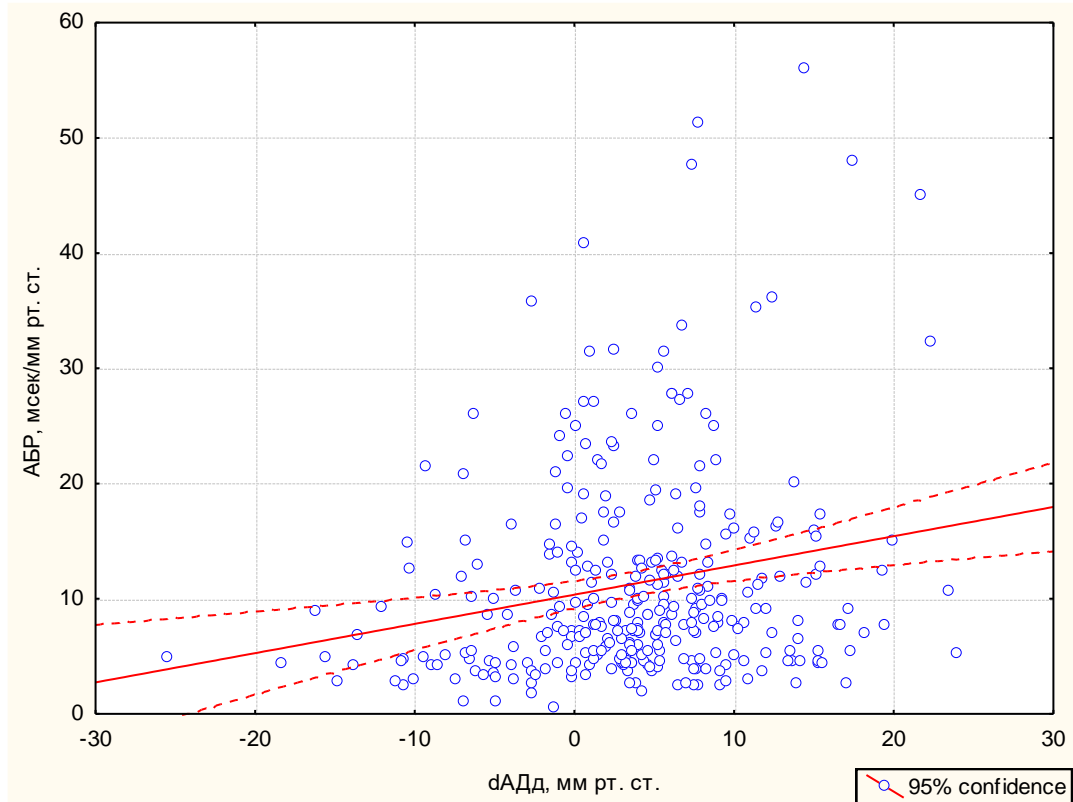


Рисунок 49 – связь артериального барорефлекса и динамики диастолического АД в ортостазе у пациентов со структурными изменениями сердца (ГБ II-III ст. и ХСН)

Динамика артериального давления в первую минуту теста была также связана с динамикой диастолического АД во время динамометрической пробы (рис. 50). Это свидетельствует о важности нейрогенной эфферентной реактивности в поддержании адекватного уровня АД в инициальном периоде ортостаза. Вместе с тем связь ИВ с инициальной диастолической гипотензией не вполне понятна и может быть объяснена тем, что индекс Вальсальвы отражает состояние множества механизмов автономного контроля, ряд из которых имеет прямое отношение к нейрогенной регуляции сосудистого тонуса.

Кроме того, выявлено, что инициальная гипотензия ассоциируется с изменением периферического кровообращения – снижением ОСК предплечья, и повышением ОПСС (рис. 50).



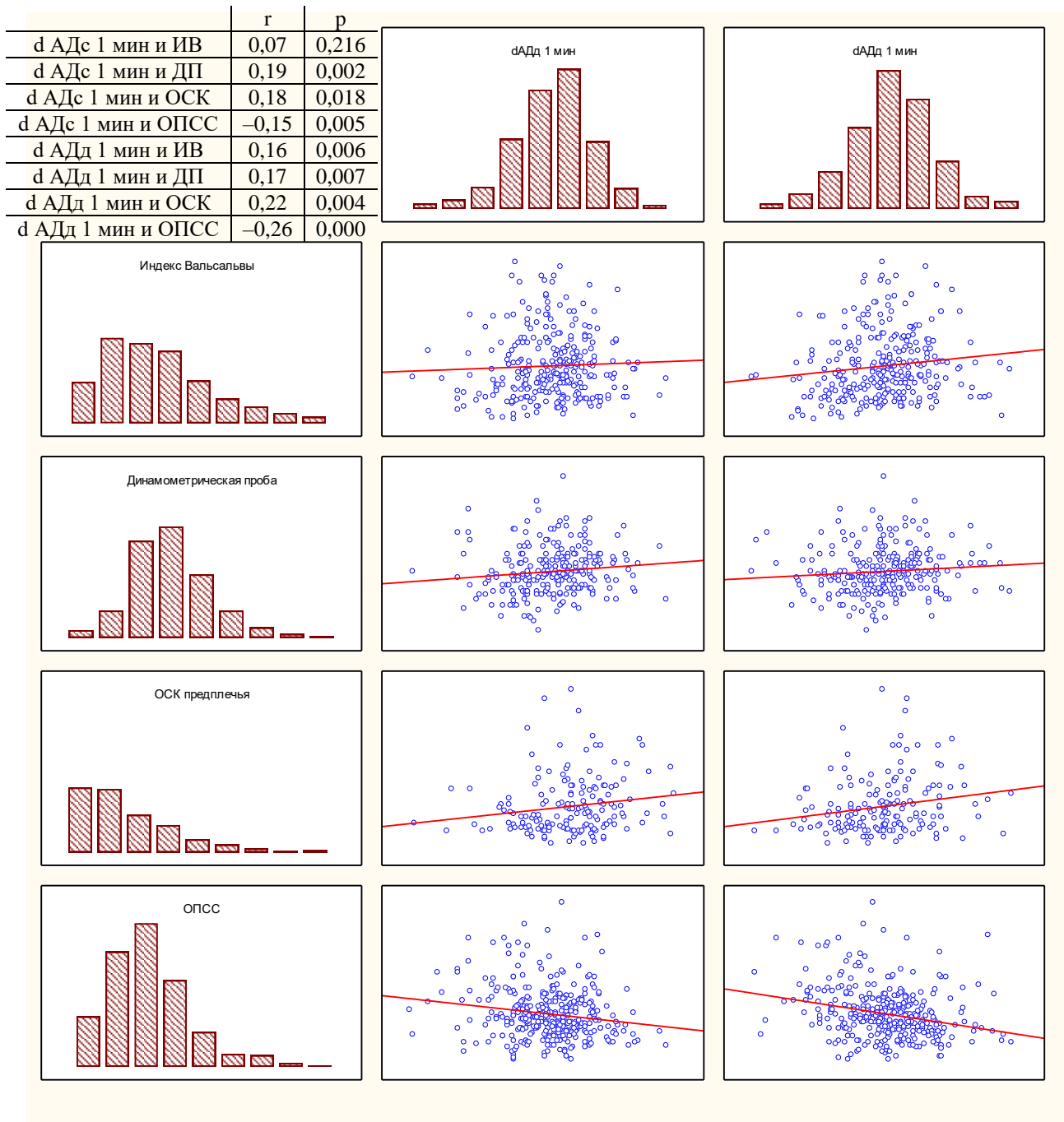


Рисунок 50 – Связь динамики АД в первую минуту ортостаза с показателями автономной регуляции кровообращения и параметрами периферической гемодинамики у пациентов со структурными изменениями сердца (ГБ II-III ст. и ХСН)

Примечание: dАДс<sub>1мин</sub>, dАДд<sub>1мин</sub> – динамика систолического и диастолического АД в первую минуту ортостаза, ОСК – объемная скорость кровотока, ОПСС – общее периферическое сопротивление

Вариабельность ритма и АД также были связаны с ортостатической толерантностью (табл. 49). При этом в общей группе пациентов низкочастотный

компонент спектра variability как ритма сердца, так АД и их совместной изменчивости были прямо связаны с динамикой АД в первую минуту теста. Снижение этих показателей может отражать предрасположенность к инициальной гипотензии. При этом variability АД в низкочастотном диапазоне, наоборот, отрицательно коррелировала с динамикой АД, как в первую минуту, так и в последующий период.

Таблица 49 – Взаимосвязь ортостатической устойчивости со спектральными показателями variability сердечного ритма, АД и их совместной изменчивости в общей группе пациентов (ГБ I-III ст. и ХСН)

Параметр	Связанные параметры	r	p
Вариабельность сердечного ритма, мс <sup>2</sup>	LF и d АДс <sub>1 мин</sub>	0,09	0,098
	LF и d АДд <sub>1 мин</sub>	0,15	0,006
Вариабельность АД, 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, 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

Примечание: 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, прирост variability АД в высокочастотном диапазоне, также может быть маркером нарушения регуляции АД в ортостазе, причем не только в инициальный период, но и при длительном пребывании в вертикальном положении.

Анализ взаимосвязи ортостатической устойчивости с показателями автономного контроля и параметрами гемодинамики, проведенный отдельно в различных группах позволил выявить, что склонность к ортостатической

гипотензии в контрольной группе ассоциируется с меньшей массой тела, старшим возрастом и снижением артериального барорефлекса и комплаентности артерий, (рис. 51 (А)), а также большим уровнем систолического АД и ОПСС в покое, величиной симпатовагального индекса ВСР и дыхательного высокочастотного компонента вариабельности АД.

У пациентов ГБ I ст. также отмечалась положительная ассоциация динамики систолического и диастолического АД в ортостазе и индексом массы тела, отрицательная корреляционная связь с уровнем диастолического АД и ОПСС в покое (рис. 51 - Б).

У пациентов с ГБ II ст. помимо связи с возрастом, индексом массы тела, АБР, систолическим АД и спектральной мощностью ВАД в высокочастотном диапазоне, выявлялась связь с величиной систолического АД по данным суточного мониторинга и с систолическим размером левого желудочка (рис. 51 В). Кроме того, была выявлена обратная связь снижения АД с величиной высокочастотного компонента спектра ВСР.

У больных ГБ III ст., ИБС такие факторы, как возраст и ИМТ, АБР и спектральные показатели не оказывали существенного влияния на ортостатическую интолерантность в этой группе. Вместе с тем на первое место вышли факторы, связанные с перенесенным ИМ – характером инфаркта, индексом нарушения локальной сократимости, систолическим размером и фракцией выброса левого желудочка (рис. 51 - Г). Кроме того, более выраженное падение АД, как в первую минуту, так и во время всего ортостаза наблюдалось у пациентов со сниженной вазоконстрикцией в ответ на аппликацию холода.

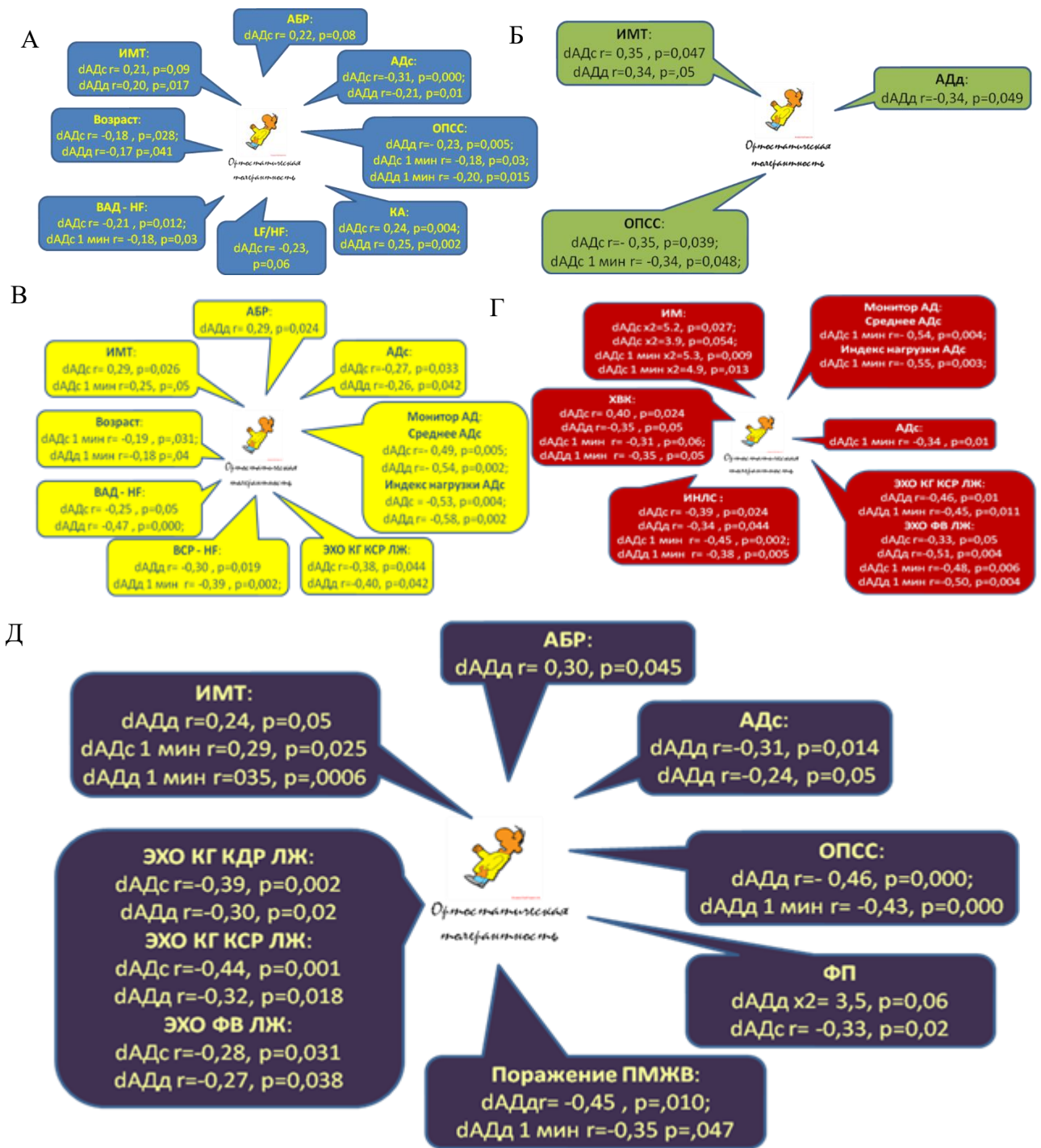


Рисунок 51 – Ассоциации ортостатической недостаточности с показателями автономной регуляции и гемодинамическими параметрами у здоровых добровольцев А, и пациентов на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума: Б – Гб I ст., В – Гб II ст., Г – Гб, ИБС, Д – ХСН

У пациентов с ХСН, помимо таких факторов, как масса тела, АБР, уровень АД в покое и ОПСС, с ортостатической недостаточностью ассоциируется увеличение

размеров левого желудочка, а также снижение сократимости и поражение передней межжелудочковой ветви по данным коронарографии (рис. 51 - Д). Кроме того, фактором, определяющим появление ортостатической гипотензии у больных ХСН, является фибрилляция предсердий.

Таким образом, ортостатическая гипотензия ассоциируется с рядом универсальных факторов, которые могут приводить к снижению АД в ортостазе у здоровых добровольцев, а также у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Вместе с тем имеются специфические расстройства внутрисердечной гемодинамики и автономной регуляции, характерные для каждой из групп пациентов.

### **5.2.2. Влияние автономного контроля на толерантность к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью по данным кардиопульмонального теста**

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

Всего 6-минутный тест был выполнен 56 пациентам. В среднем дистанция ходьбы составила  $367 \pm 97$  метра. При этом снижение толерантности к физической нагрузке обнаружено у всех обследованных пациентов, то есть преодоленное расстояние было менее 551 метра. Результаты теста представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Результаты 6-минутного с ходьбой теста у больных с ХСН (n=56)

Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Количество пациентов
426–550	12 (21,4%)
301–425	25 (44,6%)
151–300	17 (30,4%)
<150	2 (3,6%)

Большинство пациентов (75%) преодолевали дистанцию от 151 до 425 метров, что соответствует II и III ф. кл. (NYHA). В результате корреляционного анализа было выявлено, что расстояние, преодолеваемое в ходе 6-минутного теста, не было связано ни с фракцией выброса:  $r=0,12$ ,  $p=0,40$ , ни с размером полостей сердца.

Вместе с тем, выявлена прямая зависимость между результатами теста и величиной индекса Вальсальвы:  $r=0,45$ ;  $p<0,01$ . Кроме того, выявлялась прямая связь с мощностью спектра вариабельности АД и кросс-спектром в сверхнизкочастотном и низкочастотном диапазоне (рис. 52). У пациентов с лучшей толерантностью к физической нагрузке были более сохранными эфферентные механизмы нейрогенной регуляции ритма сердца и сосудов, о чем свидетельствовали сохранный потенциал хронотропной эфферентной реактивности, который отражает величина индекса Вальсальвы и компонентов ВАД и кросс-спектра, отвечающих за центральные и барорефлекторные влияния на тонус сосудов.

Следует отметить, что связи с функцией кардиохронотропного компонента артериального барорефлекса и сосудистой реактивности выявлено не было.

Кроме того, было выявлено, что результаты 6-минутного теста были связаны положительной корреляционной связью с величиной ОПСС ( $r=0,21$ ;  $p<0,05$ ) и обратной – с величиной кожно-мышечного кровотока ( $r= -0,28$ ;  $p<0,05$ ). Другими словами, тонус сосудов у пациентов с относительно хорошей переносимостью нагрузки также был выше, что указывало на более высокий тонус симпатических эфферентных нервных волокон. Возможно, в условиях снижения сердечного выброса именно за счет симпатотонии, поддерживается физическую работоспособность. Кардиореспираторный тест выполнялся 21 пациенту. Применялся протокол с возрастающей физической нагрузкой.

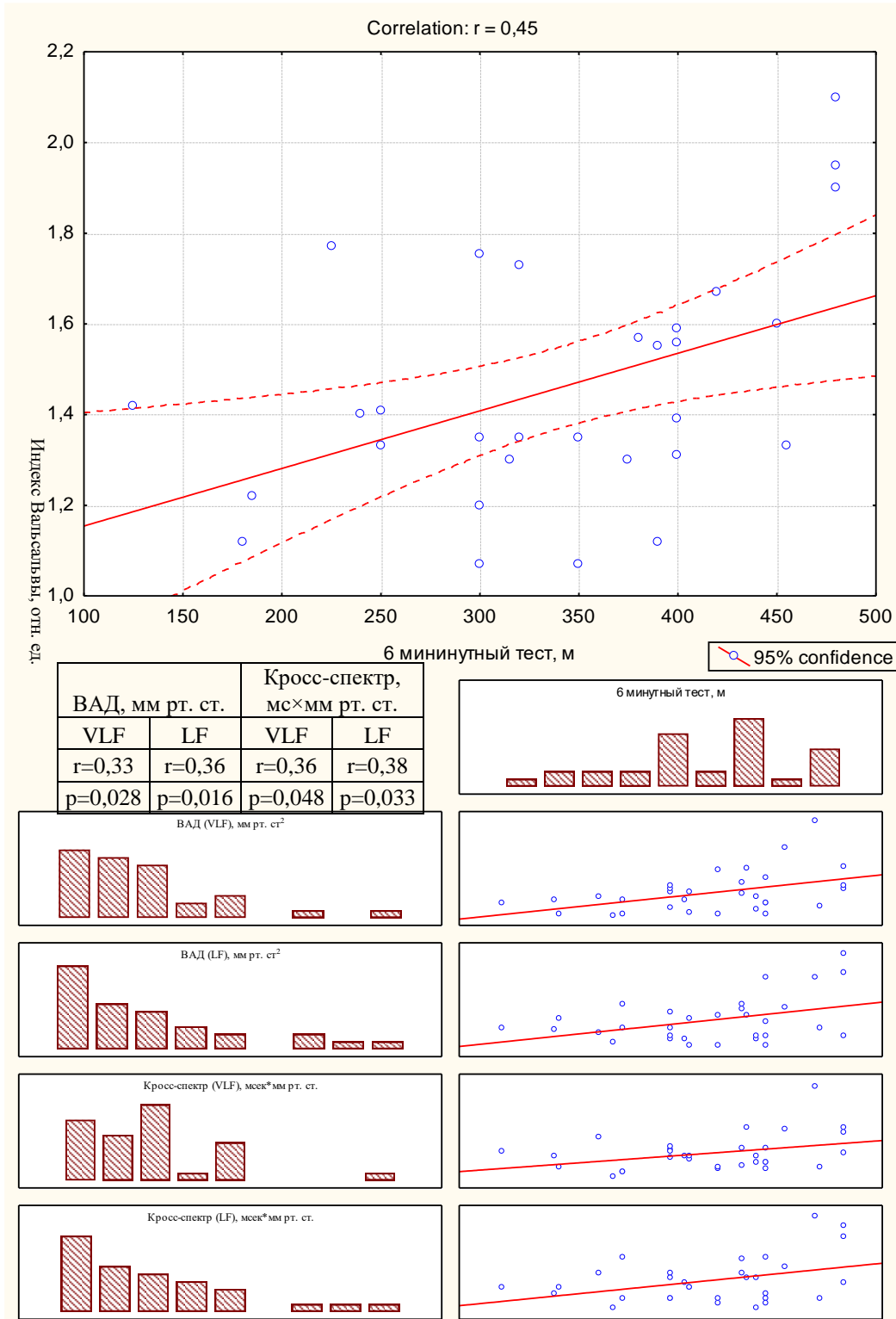


Рисунок 52 – Толерантность к физической нагрузке и состояние эфферентной нейрогенной регуляции, (А) – связь результатов 6 минутного теста с индексом Вальсальвы, (Б) – с вариабельностью АД и кросс-спектром в сверхнизкочастотном и низкочастотном диапазонах

Примечание: ВАД – вариабельность АД, VLF – сверхнизкочастотный диапазон, VLF – низкочастотный диапазон спектра.

В ходе теста определялись пиковое потребление кислорода ( $\text{VO}_2 \text{ peak}$ ), мл/мин, Анаэробный порог по ( $\text{Ve}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$ ), пиковое дыхательно-газообменное соотношение ( $\text{RER at peak}$ ), а также исходное и пиковое значение пульса и АД.

Было установлено, что пиковое потребление кислорода коррелировало с величиной как систолического, так и диастолического АД в покое:  $r=0,54$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,62$ ;  $p<0,01$  соответственно (рис. 53).

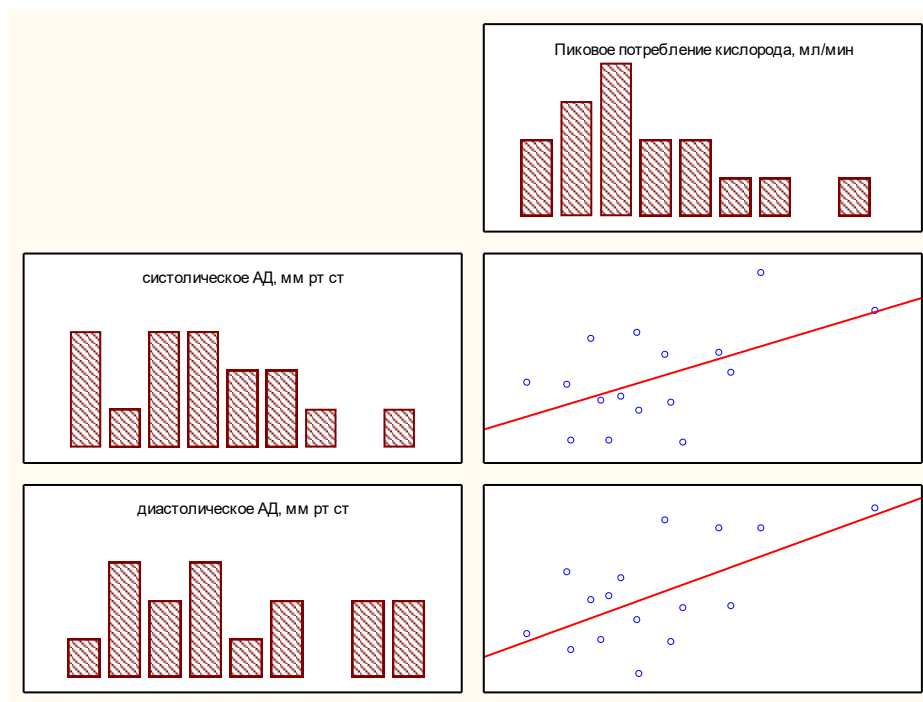


Рисунок 53 – Корреляция между уровнем АД и пиковым потреблением кислорода во время кардиореспираторного теста

Величина же пикового дыхательно-газообменного соотношения была обратно связана с величиной вариабельности АД в дыхательном диапазоне:  $r=-0,56$ ;  $p<0,01$ . То есть у пациентов с высокой мощностью спектра в дыхательном диапазоне вовлечение анаэробного метаболизма в процесс энергообеспечения мышц во время физической нагрузки происходит с меньшей вероятностью, что отражает более глубокие расстройства обмена веществ у этих пациентов.



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

Для оценки влияния состояния автономной регуляции кровообращения на суррогатные точки, ассоциированные с прогнозом у больных ИБС и ХСН, изучалась взаимосвязь показателей автономного контроля с желудочковыми нарушениями ритма сердца. С этой целью 47 пациентам группы ГБ, ИБС и 55 группы ХСН выполнялось суточное мониторирование ЭКГ, в ходе которого рассчитывалось абсолютное количество одиночных, парных и групповых желудочковых экстрасистол за сутки. Кроме того, нарушения ритма классифицировались согласно классификации М. Ryan (1975).

При сравнительном анализе было выявлено, что среди больных ГБ, ИБС и ХСН одиночная, парная и групповая желудочковая экстрасистолия встречалась с несколько различной частотой (рис. 54). Если по средней частоте одиночной желудочковой экстрасистолии – группы не различались:  $1063 \pm 3179$  и  $791 \pm 1883$ ,  $p > 0,05$ , то средняя частота парной и групповой экстрасистолии была больше среди больных с ХСН:  $1,6 \pm 4,2$  и  $14,5 \pm 35,1$ ,  $p = 0,05$ ;  $0,3 \pm 0,5$  и  $4,1 \pm 18,3$ ;  $p < 0,005$ , соответственно.

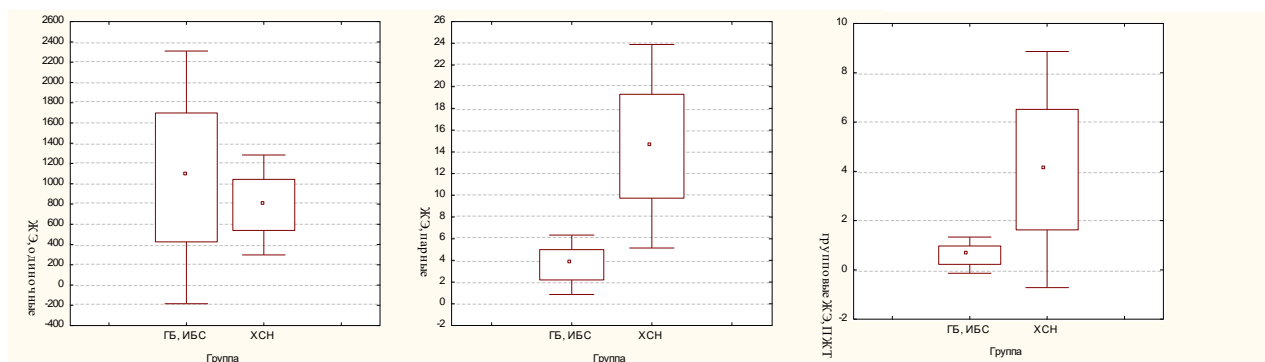


Рисунок 54 – частота одиночных, парных и желудочковых экстрасистол у пациентов с ГБ, ИБС и ХСН

В группах была выявлена разница встречаемости желудочковой экстрасистолии различной градации по классификации М. Ryan (1975):  $\chi^2=17,6$ ;  $p<0,005$  (табл. 51).

Таблица 51 – Встречаемость градаций желудочковой аритмии среди больных ГБ, ИБС и ХСН (n=143)

Градация аритмии по М. Ryan (1975)	ГБ, ИБС (n=67)	ХСН (n=76)	Всего
0	14 (10%)	4 (3%)	18 (13%)
1	20 (14%)	16 (11%)	36 (25%)
2	3 (2%)	0 (0%)	3 (2%)
3	3 (2%)	0 (0%)	3 (2%)
4	14 (10%)	16 (11%)	30 (21%)
5	13 (9%)	40 (28%)	53 (37%)
Всего	67 (47%)	76 (53%)	143 (100%)

В целом у пациентов с ХСН нарушения ритма были тяжелее, и при этом не встречались пациенты, имевшие частую одиночную экстрасистолию и не имевшие при этом сложные аритмии. Частые одиночные экстрасистолы у больных ХСН всегда сопровождалось появлением парных и/или групповых экстрасистол.

В результате корреляционного анализа, выполненного в объединенной группе больных, включавших пациентов как с ГБ, ИБС, так и ХСН, было установлено, что количество желудочковых экстрасистол обратно коррелировало с величиной индекса Вальсальвы. При этом выявлено, что хронотропная реактивность была связана с количеством как одиночных и парных экстрасистол, так и пароксизмов желудочковой тахикардии (табл. 52).

Аналогичные взаимоотношения выявлялись и у пациентов без ИБС, тогда как у пациентов с тяжелой ХСН имелась лишь слабая корреляция ИВ с количеством парных и групповых экстрасистол.

Таблица 52 – 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	
	r	p	r	p	r	p
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

Также было выявлено, что количество желудочковых экстрасистол связано со спектральными характеристиками ВСП и кросс-спектра (табл. 53).

Таблица 53 – Корреляционная зависимость количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и спектральных показателей ВСП и кросс-спектра у пациентов с ГБ, ИБС и ХСН

Показатель		Одиночная желудочковая экстрасистолия		Групповая желудочковая экстрасистолия	
		r	p	r	p
ВСП	VLF	-0,10	0,171	-0,28	0,009
	LF	-0,16	0,033	-0,33	0,002
	HF	-0,06	0,398	-0,23	0,033
	TP	-0,12	0,100	-0,33	0,002
	LF+HF	-0,12	0,099	-0,29	0,007
	LFnorm	-0,15	0,041	-0,15	0,160
	HFnorm	0,15	0,041	0,15	0,160
Кросс-спектр	LF/HF	-0,15	0,041	-0,15	0,161
	LF	-0,19	0,012	-0,31	0,004
	HF	-0,09	0,231	-0,11	0,341
	TP	-0,15	0,046	-0,21	0,050
	LF+HF	-0,18	0,018	-0,22	0,042

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, TP – общая вариабельность, LF+HF – сумма низкочастотного и

высокочастотного компонент, LF norm – нормализованный низкочастотный компонент, HF norm – нормализованный высокочастотный компонент, LF/HF – симпатовагальный индекс, VCP – вариабельность сердечного ритма, ВАД – вариабельность артериального давления.

Суммарную тенденцию можно оценивать как наличие обратной связи мощности спектра VCP и кросс-спектра в большинстве диапазонов с количеством желудочковых экстрасистол и пароксизмов желудочковой тахикардии.

Вместе с тем, неожиданным оказалось наличие отрицательной корреляции между относительной величиной низкочастотной составляющей спектра и симпатовагального индекса с количеством желудочковых экстрасистол, тогда как их число за сутки было прямо связано с относительной мощностью в дыхательном диапазоне. Таким образом, более тяжелая желудочковая аритмия ассоциируется со снижением мощности спектра VCP и кросс-спектра, особенно в низкочастотном (Мейеровском диапазоне).

Анализ взаимосвязи тяжести аритмии согласно классификации Ryan, 1975 с параметрами автономной регуляции позволил выявить отрицательную корреляционную зависимость между градацией аритмии и индексом Вальсальвы в общей группе:  $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$  и среди больных ГБ, ИБС:  $r = -0,42$ ;  $p < 0,005$ . При этом у больных тяжелой ХСН градация желудочковой аритмии была обратно связана с величиной артериального барорефлекса:  $r = -0,36$ ;  $p < 0,01$ .

Выявленная связь подтверждалась также в ходе одновариантного анализа (ANOVA), что проиллюстрировано на рисунке 55: у больных общей группы индекс Вальсальвы различался в зависимости от градации желудочковой аритмии,  $F = 5,6$ ;  $p < 0,001$ . При этом наименьшая величина этого показателя наблюдалась у пациентов с частой экстрасистолией и пароксизмами желудочковой тахикардии. Точно такая же зависимость величины ИВ выявлялась и у больных ГБ, ИБС:  $F = 3,4$ ;  $p < 0,05$ . Кроме того, у больных ХСН с возрастанием тяжести аритмии наблюдалось снижение артериального барорефлекса:  $F = 3,0$ ;  $p < 0,05$ .

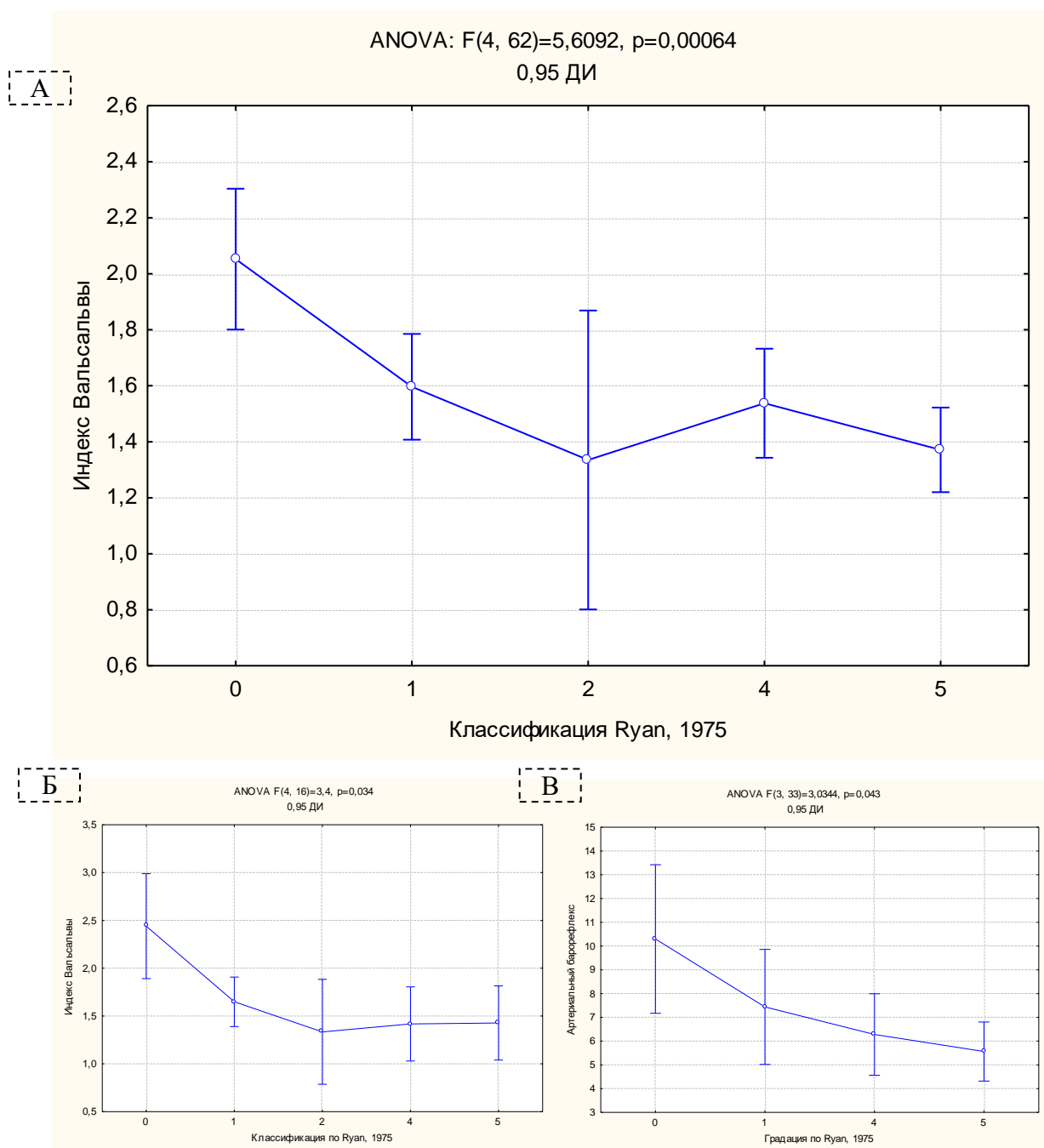


Рисунок 55 – Результаты одновариантного дисперсионного анализа (ANOVA) величины индекса Вальсальвы в общей группе (А) и у больных ГБ, ИБС ((Б), а также величины артериального барорефлекса у больных ХСН (В)

Кроме того, была установлена корреляционная зависимость между тяжестью аритмии и спектральными характеристиками ВСР у пациентов общей группы и в группе больных ХСН (табл. 54), тогда как у пациентов ИБС такая связь не была установлена. Характер зависимости тяжести аритмии отчасти повторял таковую с количеством желудочковых экстрасистол.

Таблица 54 – Корреляция количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) градации по Руан со спектральными показателями ВСР и кросс-спектра у пациентов с ГБ, ИБС и ХСН

Показатель		Общая группа		Пациенты с ХСН	
		r	p	r	p
ВСР	VLF	-0,18	0,032	-0,48	0,003
	LF	-0,31	<0,001	-0,37	0,026
	HF	-0,15	0,089	-0,41	0,012
	TP	-0,24	0,006	-0,45	0,006
	LF+HF	-0,25	0,004	-0,39	0,018
	LFnorm	-0,23	0,007	-0,02	0,895
	HFnorm	0,23	0,007	0,02	0,895
	LF/HF	-0,23	0,008	-0,02	0,895

У пациентов с аритмией высокой градации по М. Руан вариабельность сердечного ритма была ниже во всех диапазонах. В общей группе прослеживалась обратная связь количества желудочковых экстрасистол и симпатовагального индекса, которая указывала на более значимое увеличение тяжести аритмии при снижении ВСР в низкочастотном (Мейеровском диапазоне), с которым ассоциируются барорефлекторные влияния на сердце.

Таким образом, желудочковые нарушения ритма сердца тесно связаны с хронотропной регуляцией ритма сердца, причем для прогрессирования аритмии имеет большое значение нарушение механизмов эфферентного контроля ритма. Вместе с тем, у больных с ХСН повышение градации желудочковой аритмии тесно связано с нарушением механизма обратной регуляции ритма сердца – артериального барорефлекса.

### **5.3. Сердечно-сосудистые осложнения и выживаемость больных зависимости от состояния параметров автономного контроля (данные оценки проспективного наблюдения)**

Наиболее адекватной проверкой предсказательной значимости факторов прогноза является проспективное наблюдение за пациентами, в ходе которого накапливается достаточное для адекватной статистической обработки число событий, ассоциирующихся с тем или иным показателем. На этом принципе основано большинство исследований, послуживших источником обнаружения факторов прогноза.

Учитывая, что наличие ХСН является дополнительным существенным фактором прогноза изучение влияния параметров гемодинамики и показателей автономной регуляции выполнялось в группах пациентов без и с наличием клинически значимой ХСН. При этом, учитывая различную медиану выживаемости пациентов, сроки наблюдения за пациентами выделенных групп существенно различались.

### **5.3.1. Гемодинамические параметры и показатели автономной регуляции, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом у пациентов гипертонической болезнью II-III стадии, выявленные в ходе проспективного наблюдения за пациентами**

Имеющиеся работы, в которых изучались показатели автономной регуляции и параметры гемодинамики выполнены чаще всего после развития осложнений и касался, как правило, внезапной смерти. При этом в подавляющем большинстве работ использовались маркеры как хронотропный компонент артериального барорефлекса, вариабельность сердечного ритма, показатели турбулентности сердечного ритма и альтернация зубца Т.

Основное отличие нашего исследования заключается в изучении влияния широкого набора показателей автономной регуляции и гемодинамических параметров, относящихся как к регуляции ритма, так и сосудистого тонуса.

Помимо повышенного риска смертности учитывался и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующийся с прогрессированием заболевания и снижением качества жизни больного.

В исследование включены 56 пациентов, которые на момент первичного обследования имели ГБ II ст. - 28 человек и ГБ III ст. 28 человек.

Среднее время наблюдения за пациентами составило  $7,1 \pm 2,2$  года (от 5,5 до 7,9 лет).

Средний возраст пациентов с ГБ II ст. составил  $53,9 \pm 9,9$  года, пациентов с ГБ III ст. –  $63,3 \pm 13,9$  года.

При исходном обследовании пациентам выполнялась кардиологическое обследование, включавшее ЭХО-КГ, оценку факторов кардиометаболического риска. Кроме того, также проводилась комплексная оценка автономной регуляции кровообращения.

Повторное обследование пациентов, ранее включенных в исследование, осуществлялось методом опроса и изучения медицинской документации, полученной на основе стационарного и амбулаторного обследования, выполненного в последние три месяца перед цензурированием.

В случае смерти пациентов проводился опрос их родственников. Вопросы анкеты представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Вопросы анкеты.

Вопрос	Вариант ответа
Жив ли пациент?	да – 0, нет – 1 (дата, причина смерти)
Имелись ли сердечно-сосудистые осложнения за время, прошедшее с момента обследования?	
Инфаркт миокарда	нет – 0, да – 1
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	нет – 0, да – 1
Реваскуляризация	нет – 0, да – 1



Новые случаи сахарного диабета	нет – 0, да – 1
Принимаемая терапия:	
Регулярный прием антигипертензивных препаратов	нет – 0, да – 1
Количество антигипертензивных препаратов, шт.	1-6
Регулярный прием статинов	нет – 0, да – 1
Эффективность терапии:	
Самочувствие субъективная оценка.	от 1 до 5 баллов.
Уровень АД при домашнем измерении – среднее значение из трех последних измерений, мм рт.ст.	Значение
Наличие гипертонических кризов в течение последних трех месяцев:	нет – 0, да – 1
Уровень общего холестерина при последнем измерении, ммоль/л.	Значение

В ходе расспроса установлено, что за время наблюдения умерло 5 пациентов (табл. 56). Все умершие пациенты на момент первичного обследования имели ГБ III ст.,  $\chi^2=5,49$ ;  $p<0.05$ . Во всех случаях основная причина смерти – прогрессирование сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 56 – 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)	Достоверность различий
Смерть	0	5	$P<0.05$
Инфаркт	1	2	$P>0.05$
ОНМК	2	3	$P>0.05$
Реваскуляризация	1	6	$P<0.05$
Новые случаи сахарного диабета	1	3	$P>0.05$

Переход на следующую стадию заболевания	4	-	
--	---	---	--

Новый инфаркт перенесли всего 3 пациента: из них 2 пациента исходно имели ГБ III ст., 1 пациент – ГБ II ст.

Новое ОНМК зарегистрировано у 5 пациентов: у 2 пациентов с ГБ III ст., у 3 пациентов с ГБ II ст.

Реваскуляризация коронарных артерий была выполнена 7 пациентам, из них 6 пациентам с ГБ III ст. и 1 пациенту с ГБ II ст. ( $\chi^2=4,08$ ;  $p<0.05$ ).

На момент включения в исследование у 9 пациентов имелся сопутствующий сахарный диабет II типа. При повторном обследовании новые случаи диабета выявлены у 4 пациентов, из них 3 у пациентов с ГБ III ст. и 1 у пациентов с ГБ II ст.

Таким образом, из 28 пациентов с ГБ II ст. у 4 пациентов наблюдался достоверный переход в III стадию заболевания. Умирали и подвергались реваскуляризации чаще пациенты с ГБ III ст., тогда как по числу новых случаев сердечно-сосудистых осложнений пациенты с II ст. и III ст. заболевания не различались.

Параметры гемодинамики и показатели автономной регуляции кровообращения, ассоциирующиеся со смертельным исходом.

Так как все умершие за время наблюдения имели ассоциированные клинические состояния на момент включения, сравнительный анализ проводился лишь в группе больных ГБ III ст.

При оценке взаимосвязи исходных клинических данных, показателей автономной регуляции и гемодинамических параметров в группах с разными исходами было установлено, что у пациентов, которые умерли к моменту повторного обследования наблюдалась некоторая тенденция к превышению возраста над выжившими:  $72,6\pm 13,0$  и  $61,3\pm 13,5$ ;  $p=0,098$ .

Пациенты на момент включения в исследование не имели признаков клинически значимой сердечной недостаточности, и лишь у одного пациента

наблюдалась начальная кардиомегалия, а признаки ХСН оценивались на уровне 2а ст. 1 ф. кл. При этом фракция выброса в группе с летальным исходом была  $57,0 \pm 5,4\%$ , что не отличалось от показателя в группе выживших пациентов –  $59,6 \pm 11,6$ ;  $p > 0,05$ . 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 у умерших пациентов на момент обследования выявлялся ряд отличий показателей автономной регуляции кровообращения. Так пациенты из группы умерших демонстрировали значимое снижение диастолического АД 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>,  $p = 0,001$ .

Вопреки ожиданиям среди умерших пациентов нам не удалось выявить различий в величине спонтанного АБР, вероятнее всего, из-за недостаточного объема выборки ( $4,4 \pm 3,0$  и  $7,5 \pm 6,5$  мсек/мм рт.ст.,  $p > 0,05$ ). Вместе с тем, индекс Вальсальвы в этой группе был достоверно меньше:  $1,4 \pm 0,16$  и  $1,6 \pm 0,35$  отн. ед.,  $p < 0,05$ . Кроме того, в группе умерших наблюдалось ослабление холодовой вазоконстрикции сосудов предплечья:  $0,20 \pm 0,02$  и  $0,39 \pm 0,16$  отн. ед.,  $p < 0,05$ .

Полученные данные свидетельствуют о сниженной в этой группе как кардиохронотропной, так и вазомоторной реактивности на фоне повышения периферического сосудистого сопротивления в состоянии покоя, а также повышении вариабельности АД в дыхательном диапазоне.

Параметры гемодинамики и показатели автономной регуляции кровообращения, ассоциирующиеся с ОНМК.

Все пациенты, перенесшие ОНМК за время наблюдения, не имели этого диагноза на момент первичного обследования. По этой причине анализ производился лишь в группе пациентов, ранее не имевших инсульта. Всего было включено 42 человека.

Было выявлено, что пациенты, перенесшие инсульт, были ожидаемо старше:  $70,6 \pm 8,2$  и  $54,4 \pm 12,9$  года;  $p < 0,01$ .

В ходе анализа таблиц сопряженности было установлено, что ОНМК достоверно чаще встречались среди пациентов с кризовым течением ГБ: 100% и 40,5%;  $\chi^2 = 6,24$ ;  $p = 0,013$  (рис.56).

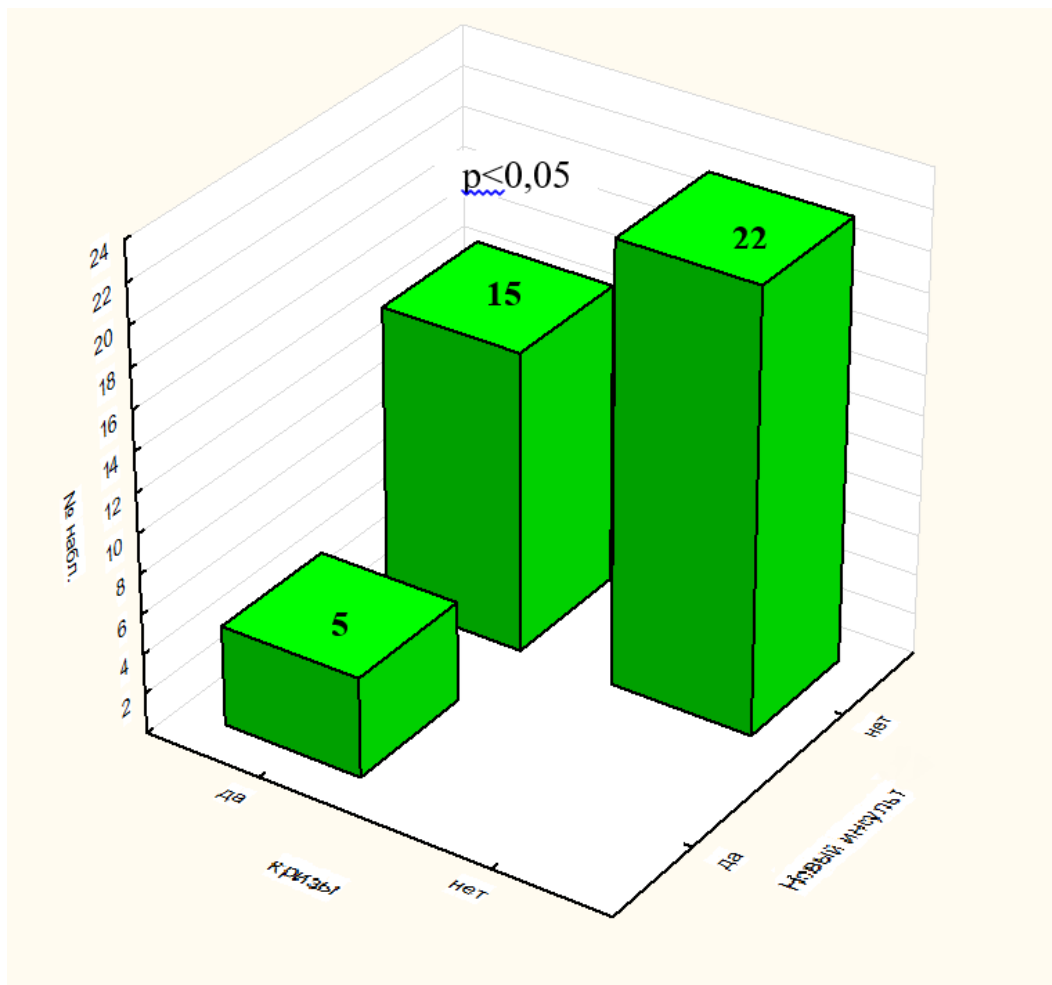


Рисунок 56 – Распространенность новых случаев ОНМК в ходе проспективного наблюдения у пациентов с кризовым и безкризовым течением ГБ.

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.  $p < 0,001$ . При этом у всех пациентов, перенесших ОНМК, при исходном обследовании оно было выше 140 мм рт.ст.

Во время повторного обследования установлено, что уровень АД, регистрируемый при домашнем измерении у пациентов, перенесших ОНМК, был

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.;  $p < 0,05$ .

Для уточнения влияния контроля АД на развитие ОНМК проводился анализ в подгруппе пациентов, имевших повышенное АД на момент включения в исследование (более 140 и/или 90 мм рт.ст.). Было установлено, что хотя в группе пациентов, перенесших ОНМК, уровень исходного систолического АД оказался несколько выше:  $162 \pm 18$  и  $148 \pm 8$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ , наибольшие различия были выявлены при повторном анализе. Так, было установлено, что систолическое АД осталось без изменения у пациентов перенесших ОНМК ( $168 \pm 25$ ,  $p > 0,05$ ), тогда как у остальных – оно достоверно снизилось ( $127 \pm 12$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ). Данные проиллюстрированы на рисунке 57.

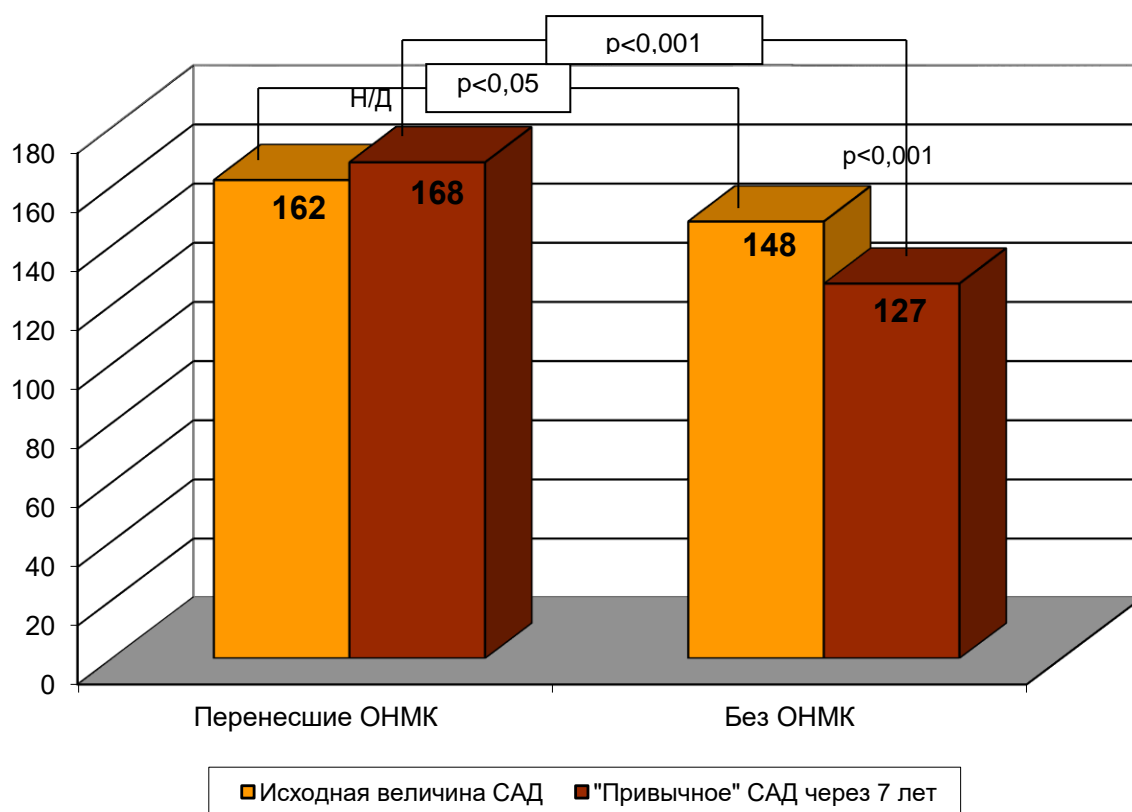


Рисунок 57 – Динамика систолического АД у пациентов с исходной артериальной гипертензией в покое.

Данный факт указывает на плохой прогноз пациентов, у которых не удается достичь удовлетворительного контроля артериальной гипертензии, тогда как в случае адекватного снижения АД прогноз развития ОНМК значительно лучше.

Кроме того, было установлено, что пациенты, перенесшие за время наблюдения ОНМК, имели определенные особенности реакции АД на ортостаз. В этой группе наблюдалась тенденция к приросту систолического АД в ортостазе, тогда как у остальных пациентов этот показатель закономерно снижался:  $4 \pm 15$  и  $-8 \pm 13$  мм рт.ст.;  $p=0,06$ . Также установлено, что у пациентов этой подгруппы была выше общая вариабельность систолического АД:  $113,8 \pm 48,7$  и  $65,7 \pm 40,1$  мм рт.ст.<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ , преимущественно за счет его сверхнизкочастотного компонента:  $74,0 \pm 40,4$  и  $37,5 \pm 31,3$  мм рт.ст.<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ .

Таким образом, повышение риска ОНМК ассоциируется с возрастом и неконтролируемой артериальной гипертензией, а также гипертензивной реакцией на ортостаз и с высокой вариабельностью АД.

Параметры гемодинамики и показатели автономной регуляции кровообращения, ассоциирующиеся потребностью в реваскуляризации миокарда.

Большинство случаев реваскуляризации было выполнено по неотложным обстоятельствам в связи с острым коронарным синдромом и является признаком, как тяжести поражения коронарного русла, так и характера течения коронарного атеросклероза. Возраст пациентов, подвергшихся реваскуляризации не отличался от остальной выборки:  $59,5 \pm 10,4$  и  $55,3 \pm 13,5$  года,  $p=0,43$ . Однако при анализе различий было выявлено, что пациенты, подвергшиеся реваскуляризации, исходно имели тенденцию к снижению индекса Вальсальвы:  $1,46 \pm 0,13$  и  $1,81 \pm 0,49$  отн. ед.,  $p=0,07$ , тогда как величина АБР в группах не различалась:  $8,3 \pm 5,1$  и  $7,2 \pm 5,4$  мс/мм рт.ст.,  $p=0,61$ .

Кроме того, у пациентов, впоследствии перенесших реваскуляризацию, наблюдалось 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, связанного с ослаблением веноконстрикторной функции барорефлекса с зон низкого давления.

Вероятно, этим может быть также объяснен факт более выраженного снижения систолического АД в ортостазе в этой группе:  $-15,8 \pm 8,8$  и  $-3,6 \pm 12,9$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ .

Таким образом, предикторами более тяжелого поражения коронарного русла может быть снижение кардиохронотропной реактивности, а также ортостатическая недостаточность, вероятнее всего, связанная со снижением вазомоторного компонента рефлекса с зон низкого давления, направленная на компенсацию снижения венозного возврата под влиянием гравитации.

Предикторы прогрессирования гипертонической болезни.

Как видно из таблицы 1, прогрессирование ГБ отмечено у четырех человек. В ходе сравнительного анализа установлено, что 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,  $p < 0,05$ . При этом ни один из пациентов этой группы не получал холестерин снижающую терапию, тогда как в группе сравнения ее получали 37% пациентов, хотя различия не достигли порога достоверности. В этой группе на момент повторного исследования 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, данные представлены в таблице 57.

Таблица 57 – 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

Примечание: ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

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

Таким образом, предикторами вероятного прогрессирования ГБ являются повышенная сосудистая реактивность, проявляющаяся выраженным приростом АД и ОПСС в ответ на ортостаз, а также снижение кардиоинотропной реактивности, проявляющееся снижением индекса Вальсальвы.

Факторы развития новых случаев сахарного диабета.

Анализ проводился среди пациентов, не имевших ранее сахарного диабета. У одного пациента надежные сведения об уровне глюкозы отсутствовали.

В ходе обследования выявлено, что все 4 пациента, у которых в период наблюдения развился сахарный диабет, регулярно принимали статины, тогда как в группе сравнения статины получали лишь 15 человек (41%),  $\chi^2 = 5,13$ ;  $p < 0,05$ .

Таким образом, сахарный диабет с большей вероятностью развивается у пациентов, получающих терапию статинами, что согласуется с результатами исследований, выполненных ранее. Примечательно, что ни по одному показателю автономной регуляции и гемодинамическим параметрам группы не различались.

Таким образом, изменение ряда показателей системной гемодинамики и автономной регуляции ассоциируется с развитием жизнеугрожающих состояний у больных ГБ и требует как более тщательного контроля уровня АД, так и назначения холестеринснижающих препаратов.

### **5.3.2. Предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса**

По результатам нескольких известных исследований (Zema M.J. 1985, La Rovere M.T., G.D. Pinna and R. Maestri et al. 2009, Munhoz R.T., Negrao C.E., Barretto A.C. et al. 2009) выявлено, что прогноз пациентов ИБС и ХСН тесно связан с состоянием некоторых показателей автономной регуляции. В настоящем исследовании также изучались конечные точки у пациентов с тяжелой ХСН. Учитывались количество трансплантаций сердца, инфарктов, инсультов и



летальных исходов. Длительность наблюдения составила от 60 до 1031 (604±221) дня. Количество событий, произошедших за время наблюдения у пациентов, с которыми удалось установить контакт, отражено в таблице 58.

Таблица 58 – Встречаемость неблагоприятных событий и трансплантации сердца (ТС) у пациентов с ХСН в ходе проспективного наблюдения

Показатель	Количество	Частота, %
Нет события	41	79
Инфаркт	1	2
Инсульт	1	2
Трансплантация сердца	3	6
Летальный исход	6	12
Всего	52	100

Таким образом, самым частым зарегистрированным событием был летальный исход.

Сравнительный анализ позволил выявить, что имелись различия объемной скорости кожно-мышечного кровотока, причем у умерших пациентов ОСК была выше:  $7,3 \pm 4,3$  и  $3,8 \pm 1,8$  мл/мин $\times 100$ см<sup>3</sup>;  $p < 0,05$ . Кроме того у пациентов этой группы выявлена тенденция к увеличению времени изгнания из левого желудочка:  $0,32 \pm 0,03$  и  $0,28 \pm 0,03$ ;  $p = 0,055$ , реакции диастолического АД 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 артериального барорефлекса:  $3,5 \pm 3,1$  и  $6,1 \pm 3,2$  мс/мм рт. ст.;  $p = 0,09$ .

Дополнительно выполнялся анализ выживаемости пациентов в зависимости от времени изгнания из левого желудочка, кровотока предплечья, реакции АД на динамометрическую пробу и уровня артериального барорефлекса. Величина группирующего показателя определялась как половина суммы средних значений в группах умерших и выживших. Например, для величины кожно-мышечного кровотока это значение рассчитывалось следующими образом:  $(7,3 + 3,8)/2$ , что составляло  $5,6$  мл/мин $\times 100$  см<sup>3</sup>. Время изгнания из левого желудочка равнялось  $0,3$

с, величина артериального барорефлекса – 4,8 мс/мм рт. ст., а динамометрической пробы – 9,4 мм рт. ст.

При анализе с помощью метода Кокса (F-тест Фишера) в зависимости от кровотока предплечья выявлены достоверные различия выживаемости пациентов с кровотоком больше или равно  $5,6 \text{ мл/мин} \times 100 \text{ см}^3$  и меньше  $5,6 \text{ мл/мин} \times 100 \text{ см}^3$ . Пациенты с высоким кровотоком умирали достоверно чаще, чем с более низким его значением:  $F=9,0$ ;  $p=0,016$  (рис. 58).

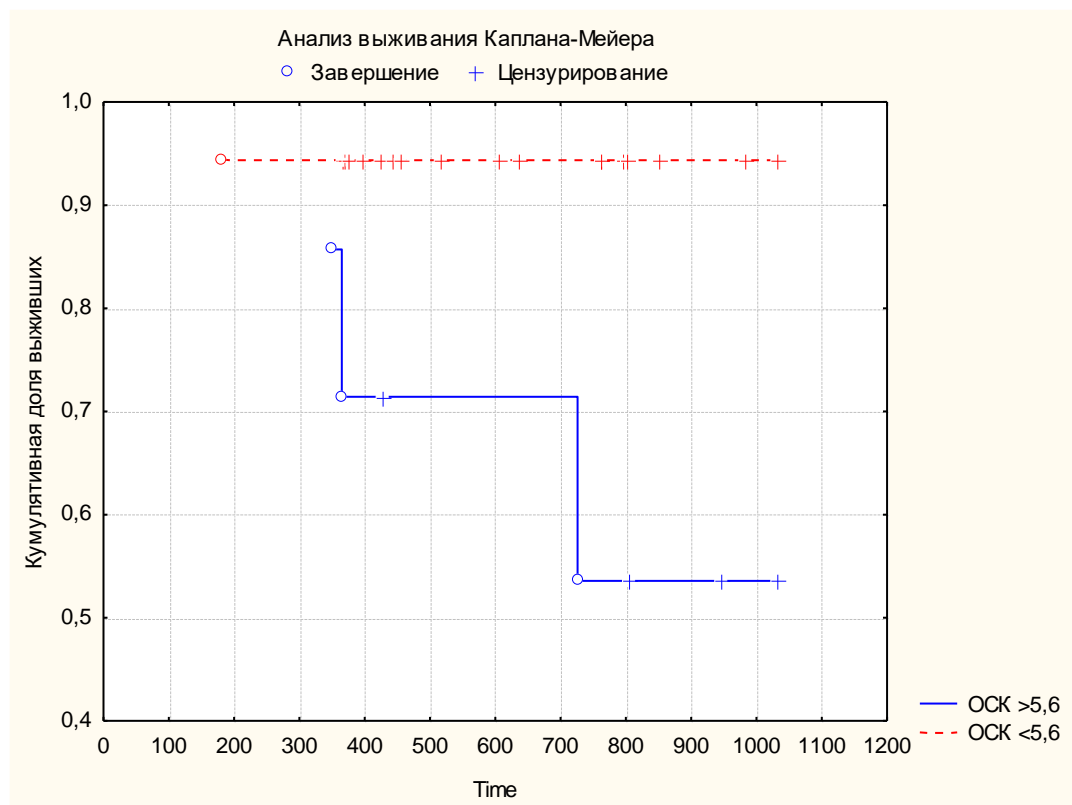


Рисунок 58 – Выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью с объемной скоростью кровотока (ОСК) в предплечье больше или равно  $5,6 \text{ мл/мин} \times 100 \text{ см}^3$  и меньше  $5,6 \text{ мл/мин} \times 100 \text{ см}^3$

Также достоверной оказалась и зависимость выживаемости от времени изгнания из левого желудочка (рис. 59). По результатам анализа выживаемости Каплана-Мейера, пациенты со временем изгнания из левого желудочка больше 0,3 с умирали чаще,  $p=0,014$ .

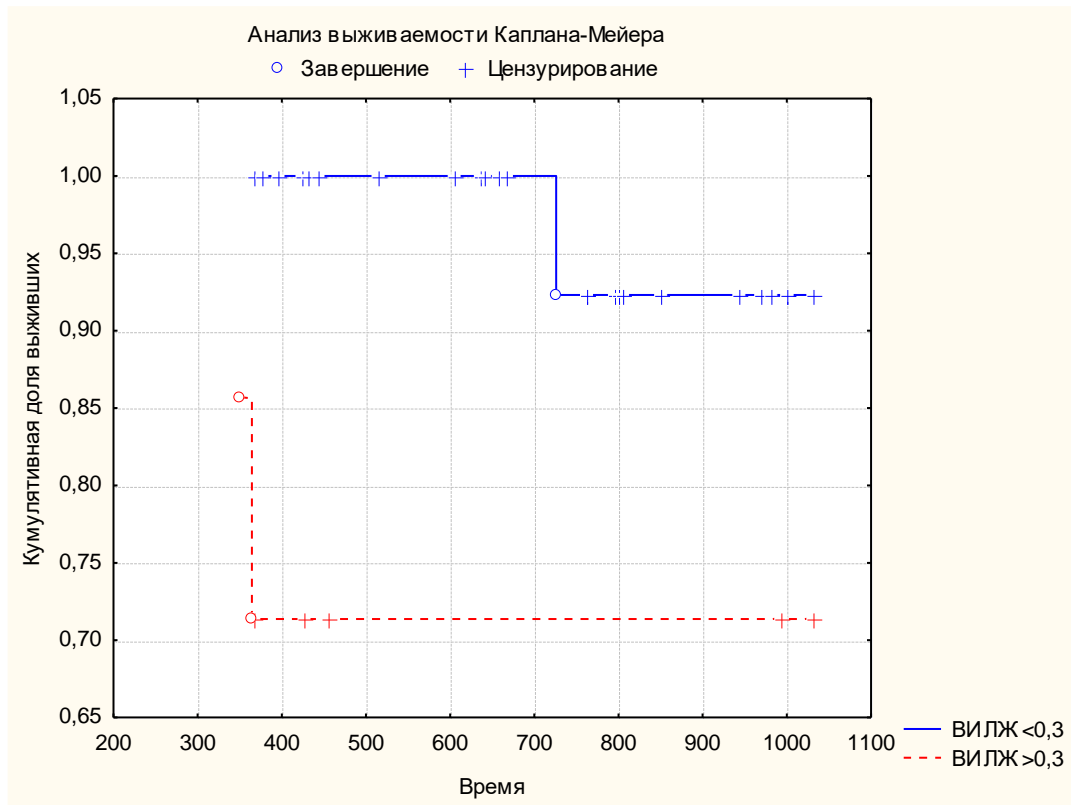


Рисунок 59 – Выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью со времени изгнания из левого желудочка (ВЛЖ) больше и меньше 0,3 с

По результатам анализа выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с артериальным барорефлексом меньше 4,8 мс/мм рт. ст. также выявлена отчетливая тенденция к повышению смертности,  $p=0,058$  (рис. 60).

Вместе с тем, связь выживаемости с реакцией АД на динамометрическую пробу не подтвердилась ( $p>0,05$ ). Возможно, это объясняется тем, что у больных с фибрилляцией предсердий, которые составляли половину умерших больных величина этой реакции выше, чем у пациентов с синусовым ритмом.

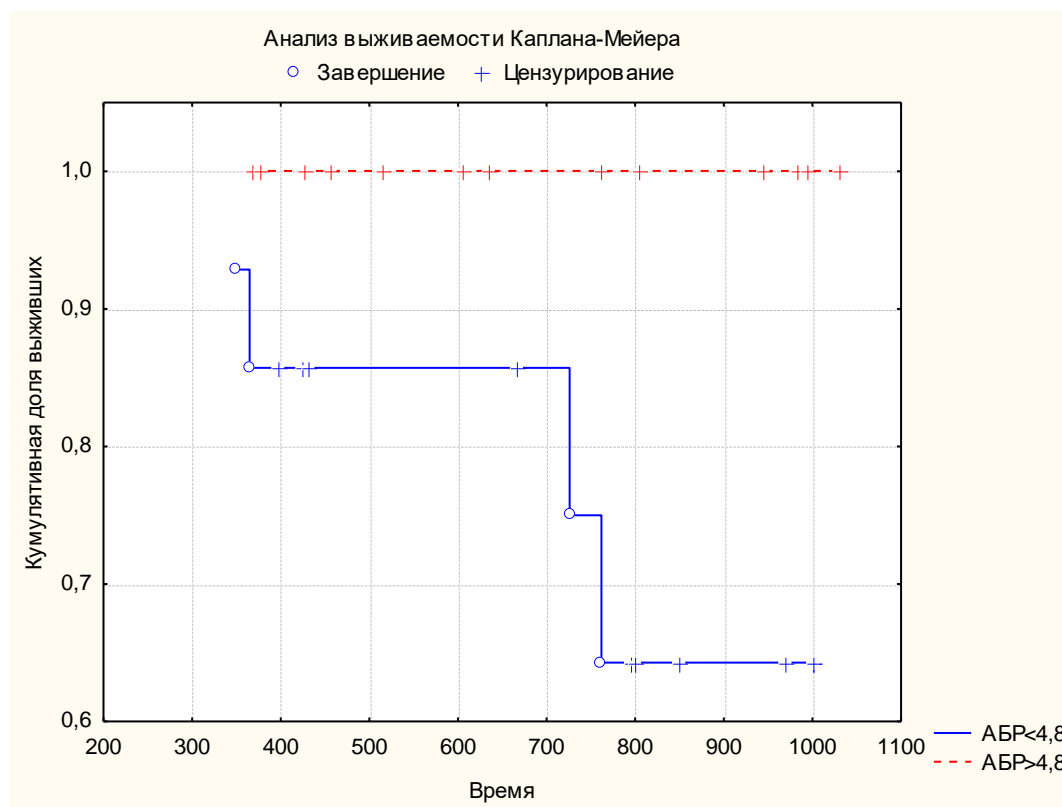


Рисунок 60 – Выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью с артериальным барорефлексом (АБР) больше и меньше 4,8 мс/мм рт. ст.

Встречаемость остальных событий была недостаточной для анализа их влияния на выживаемость.

Таким образом, можно предположить, что высокая объемная скорость кожного-мышечного кровотока у больных сердечной недостаточностью с удлиненным временем изгнания из левого желудочка и сниженным артериальным барорефлексом является предикторами неблагоприятного прогноза.

Влияние снижения артериального барорефлекса у больных ХСН согласуется с результатами ряда других исследований (Osterziel K. et al., 1995), хотя критериальная величина артериального барорефлекса для плохого прогноза пациентов в анализируемой популяции оказалась выше. Взаимосвязь же времени изгнания левого желудочка с выживаемостью пациентов было изучено в основном у больных с рестриктивными заболеваниями миокарда (Migrino R. et al., 2009, Parsai Ch. et al., 2012).

Ухудшение прогноза при увеличении кожно-мышечного кровотока у больных с тяжелой сердечной недостаточностью выявлено впервые. Результаты анализа оказались неожиданными и могут свидетельствовать о том, что избыточное снижение периферического симпатического тонуса является неблагоприятным изменением гемодинамики у больных ХСН. Физиологический смысл выявленного феномена, вероятно, заключается в срыве механизмов регуляции кровотока, проявляющейся недостаточностью периферической вазоконстрикции в условиях сниженного сердечного выброса у этих больных, и согласуется с результатами 6-минутного теста с ходьбой. Как было отмечено выше – у больных с низкой толерантностью к физической нагрузке кожно-мышечный кровоток был выше, а ОПСС было ниже.

## ГЛАВА 6.

### СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ АВТОНОМНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

#### 6.1. Терапевтические методы лечения и автономная регуляции кровообращения

Регулярная комплексная терапия на разных этапах сердечно-сосудистого континуума с одной стороны способствует улучшению прогноза больных, а с другой часто приводит к восстановлению автономного контроля кровообращения. Однако являются ли благоприятные эффекты терапии следствием улучшения автономного контроля – неизвестно, также как неизвестно, с чем ассоциируется улучшение автономного контроля у пациентов, получающих разную терапию, с непосредственным действием лекарственного агента или долгосрочными гемодинамическими эффектами медикаментозной терапии. В настоящем исследовании выполнялась оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на состояние автономного контроля в зависимости от ее эффективности по данным офисного измерения и показателей суточного профиля АД, а также влияние длительной холестеринснижающей терапии в зависимости от результатов коррекции липидного спектра и свойств сосудистой стенки.

##### 6.1.1. Влияние антигипертензивной терапии на состояние автономной регуляции

Влияние различных групп препаратов на автономную регуляцию кровообращения изучено ранее в многочисленных исследованиях. Целью настоящего исследования было оценить влияние адекватной коррекции профиля АД на параметры автономной регуляции кровообращения. С этой целью проводился парный анализ параметров автономной регуляции исходно и через 6 месяцев (в среднем через  $174 \pm 27$  дней) после коррекции терапии. Дизайн

исследования представлен на рис. 61. Всего парное обследование было выполнено 46 пациентам.

В дебюте исследования выполнялось суточное мониторирование АД, на основании которого отбирались пациенты с артериальной гипертензией, требующей медикаментозной коррекции. Основную группу пациентов, у которых, несмотря на ранее назначенную антигипертензивную терапию профиль АД был неоптимальным, составили 51 пациент. Этим пациентам требовалась коррекция терапии, которая выполнялась в 2 этапа: сразу после реконструкции профиля и в случае необходимости – повторно, после контрольной оценки профиля, которая выполнялась через  $14 \pm 3$  дня.

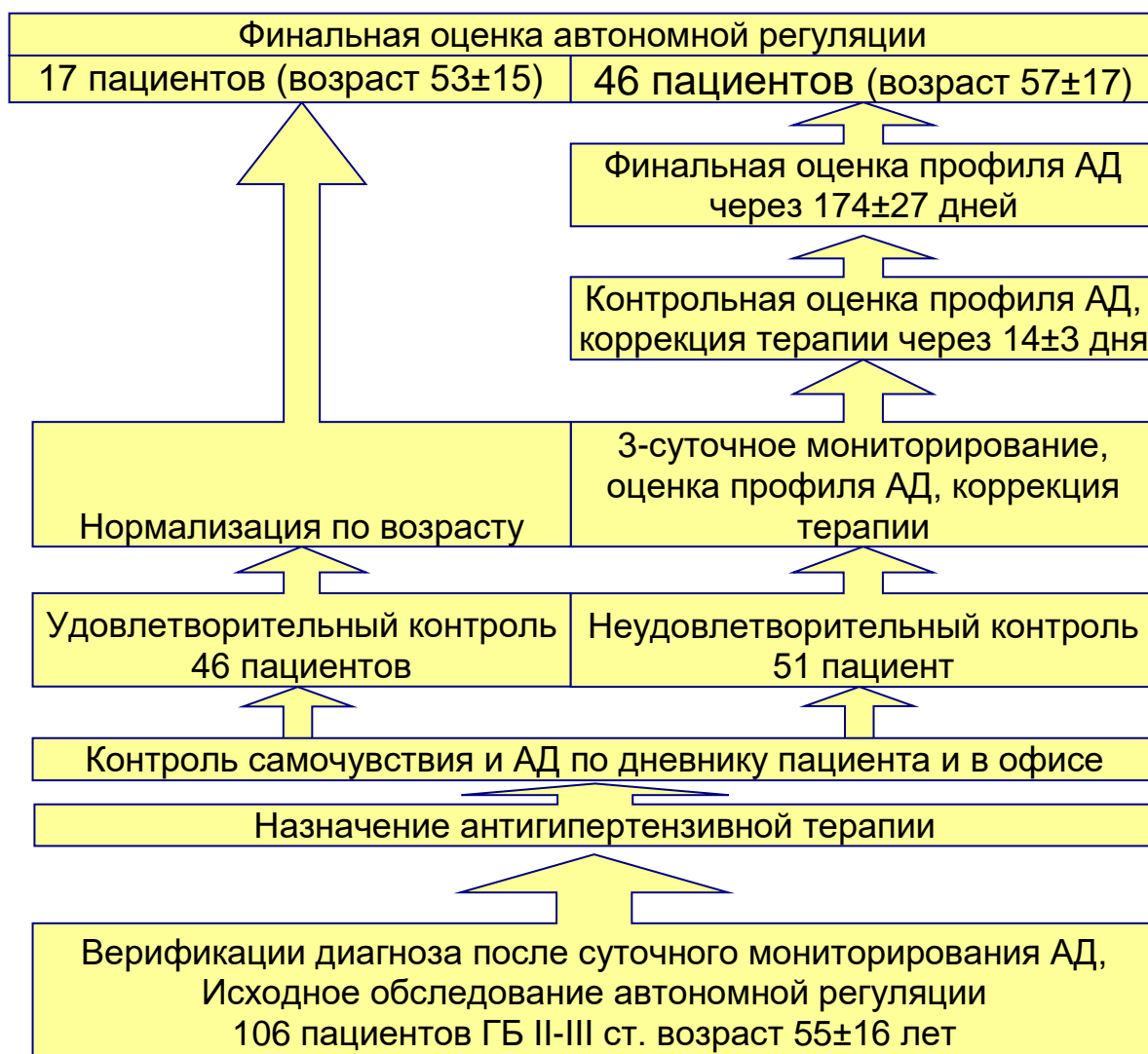


Рисунок 61 – Дизайн исследования влияния коррекции профиля АД на состояние автономной регуляции кровообращения

Повторная оценка автономной регуляции пациентов этой группы выполнена 46 пациентам, средний возраст которых составил  $57 \pm 17$  лет. В группу контроля, состоящую из пациентов, которым не требовалось коррекции терапии, вошло 46 человек, из которых было отобрано 17 пациентов старшей группы для нормализации по возрасту.

Пациентам основной группы подбиралась терапия на основе данных о профиле АД после математической обработки 3-суточного монитора по оригинальной методике с помощью программы «ФОРМ», разработанной Г.С. Катинаса, назначение которой описано ранее (Катинас Г.С. и др., 1997, Катинас Г.С. 2008, Katinas G.S., et al., 2011).

Алгоритм вычисления суточного профиля (рис. 62) предполагает ряд последовательных этапов обработки, наиболее важными из которых являются:

- построение временного ряда,
- очистка рядов данных от выбросов,
- наложение данных в соответствии с точкой отсчета выбранного периода: метод совмещенных (наложенных) эпох (Chree c., Stagg j.m., 1928),
- фильтрация вариабельности по методу Савицкого-Голе (Savitzky a., Golay j. e. m., 1964),
- расчет основных характеристик сигнала: средний уровень, максимум, минимум, среднее отклонение, характеристика пиков и спадов,
- идентификация «точек роста» АД с помощью вычисления первой и второй производной аппроксимированной кривой.



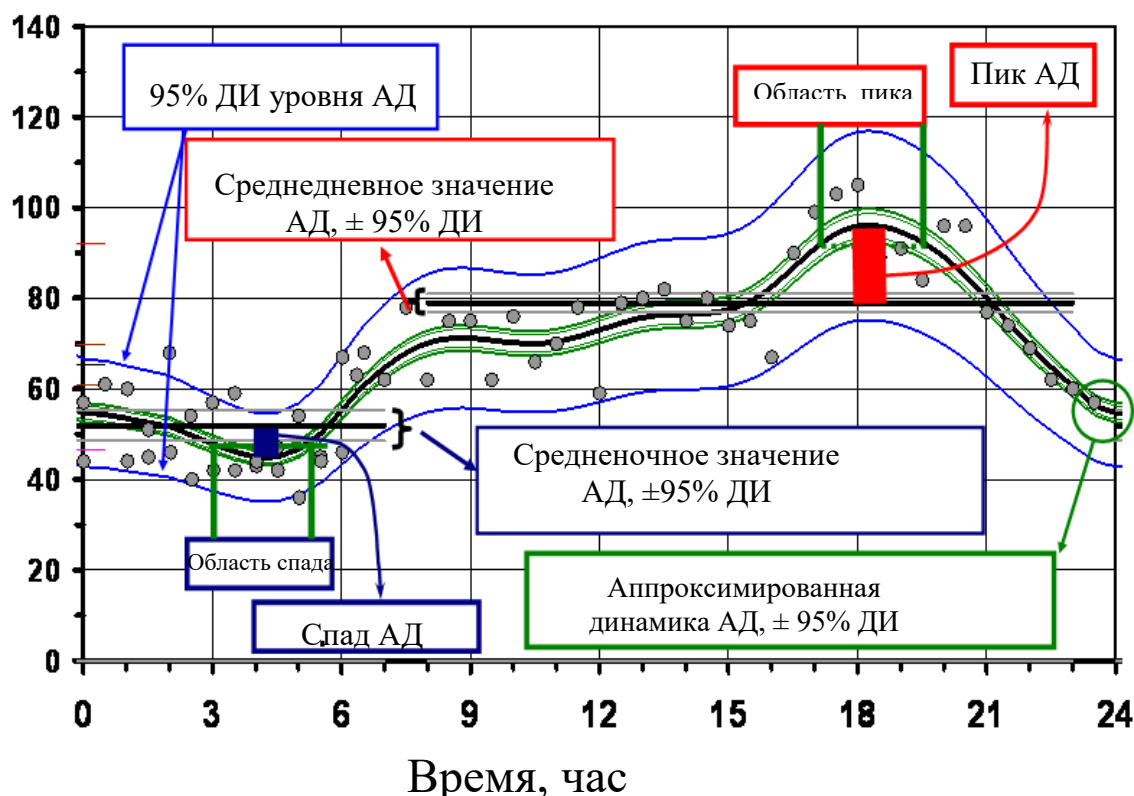


Рисунок 62 – Характеристики циркадного профиля систолического АД, рассчитанные в результате обработки данных 3-суточного мониторинга

Лежащее в основе метода удаление случайной дисперсии и статистическое представление профиля АД, характеризующее индивидуальные повторяющиеся его колебания у пациента, позволяет предсказать и нивелировать чрезмерные отклонения поведения гемодинамики в будущем. Это лежит в основе расчета оптимального времени назначения препарата, определяемого в ходе анализа динамики АД у пациента во время трехсуточного мониторинга, с последующей реконструкцией данных.

Динамика систолического артериального давления (А), его первая производная – скорость (Б) и вторая – ускорение (В). Красные линии указывают на время начала действия препарата и максимума от точки оптимального его приема, совпадающие с началом роста второй и первой производной.

Для это необходимо вычислить обе производные аппроксимированной кривой, условно характеризующие скорость и ускорение динамики артериального давления (рис. 63). Оба этих показателя отражают сумму процессов, приводящих к

колебаниям уровня АД. Синхронизация рассчитанных точек с фармакокинетическими свойствами антигипертензивных препаратов позволяет корректировать уровень АД наиболее оптимальным образом. Эффективность предлагаемого подхода была обоснована и представлена 26.04.2011 на 14-м Международном конгрессе по холтеровскому мониторингованию и неинвазивной кардиологии ISHNE-2011 (Katinas G.S., Mamontov O.V. et al., 2011).

Основные причины неадекватного контроля АД представлены в таблице 45 (раздел 5.1.2). Помимо повышения среднего уровня и индекса нагрузки АД у пациентов часто была повышена вариабельность АД, а также неадекватно снижалось АД ночью. Кроме того, наблюдались выраженные колебания АД (пики или спады более 10 мм рт. ст. от среднего уровня).

Как сказано выше, для достижения оптимального антигипертензивного эффекта время достижения максимальной концентрации антигипертензивного вещества (C-max), синхронизировалось с нарастанием первой производной, а начало действия, по возможности, со второй производной прироста АД (рис. 63). Для профилактики полипрагмазии использовались комбинированные формы, что позволяло снизить количество и кратность принимаемых препаратов.

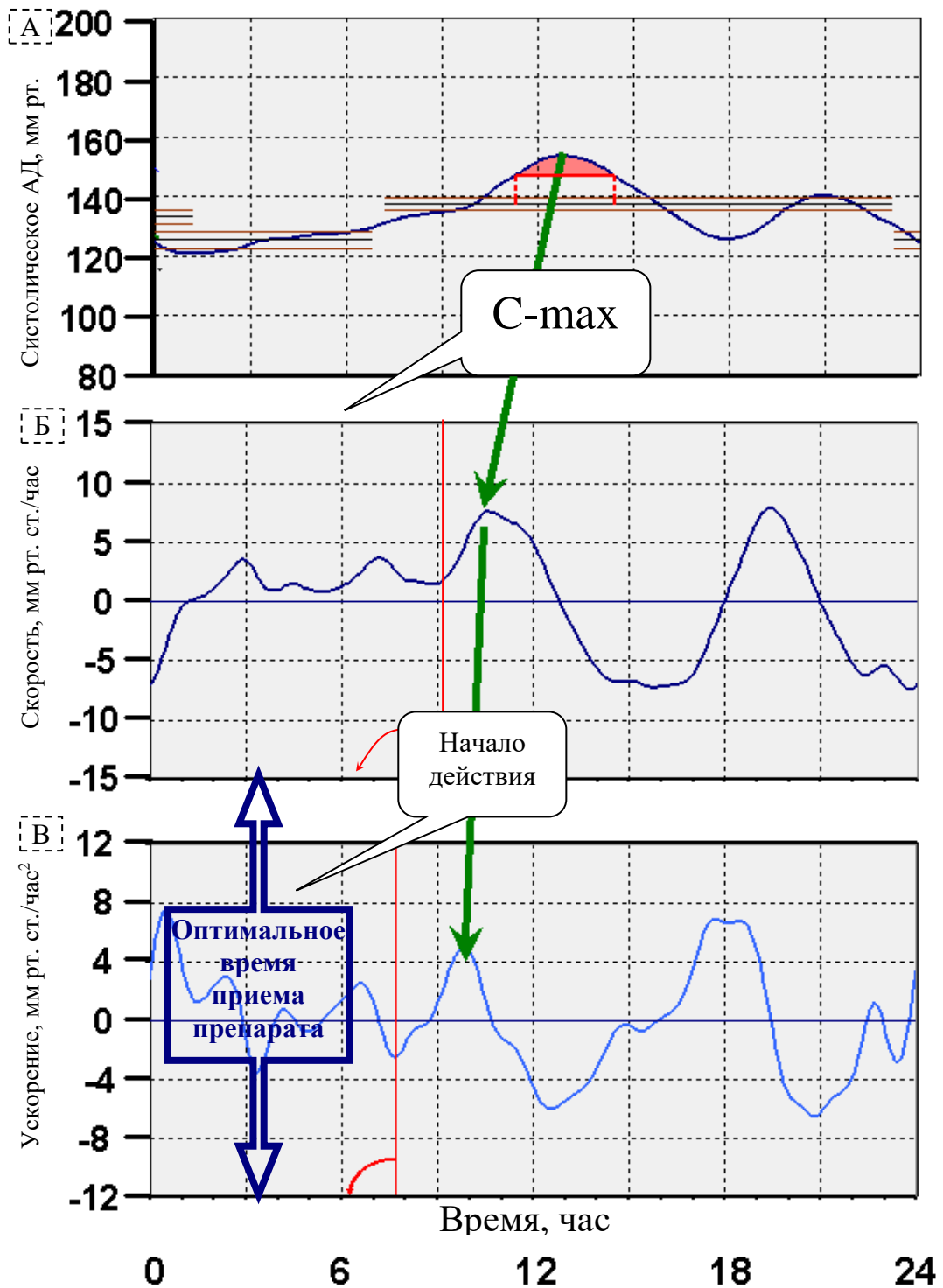


Рисунок 63 – Принцип назначения модифицированной антигипертензивной терапии

Через 2 недели профиль АД оценивался повторно, и, если имелась необходимость, вновь корректировался согласно приведенным выше принципам.

Финальная оценка профиля проводилась через 6 мес. от начала исследования. Сравнение динамики профиля АД позволило выявить, что после коррекции терапии все его характеристики претерпели положительные изменения (табл. 59). Это проявлялось уменьшением количества пациентов с повышением АД днем и ночью, повышенной вариабельностью АД, с недостаточным снижением АД ночью и уменьшением количества повторяющихся пиков и спадов АД.

Таблица 59 – 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

При этом также достоверно уменьшились абсолютные значения уровня и индекса нагрузки давлением, а также вариабельность АД днем и ночью. Как показано на рисунке 64, диастолическое АД достоверно снизилось в течении всех суток: днем на  $-2,3 \pm 4,3$ , ночью на  $-3,1 \pm 4,4$  мм рт. ст., тогда как систолическое – только в период ночное сна ( $-5,0 \pm 8,0$  мм рт. ст.).

Кроме абсолютного значения также понизился и индекс нагрузки систолическим АД: днем  $-11,5 \pm 20,5$  и ночью  $-15,2 \pm 23,1$  мм рт. ст., тогда как индекс нагрузки диастолическим АД уменьшился только в ночные часы ( $-18,8 \pm 26,0$  мм рт. ст.). Вариабельность систолического и диастолического АД достоверно снизилась днем ( $2,2 \pm 4,7$  и  $2,2 \pm 3,7$  мм рт. ст.<sup>2</sup>), но практически не изменилась во время ночного сна (рис. 64 (В)).

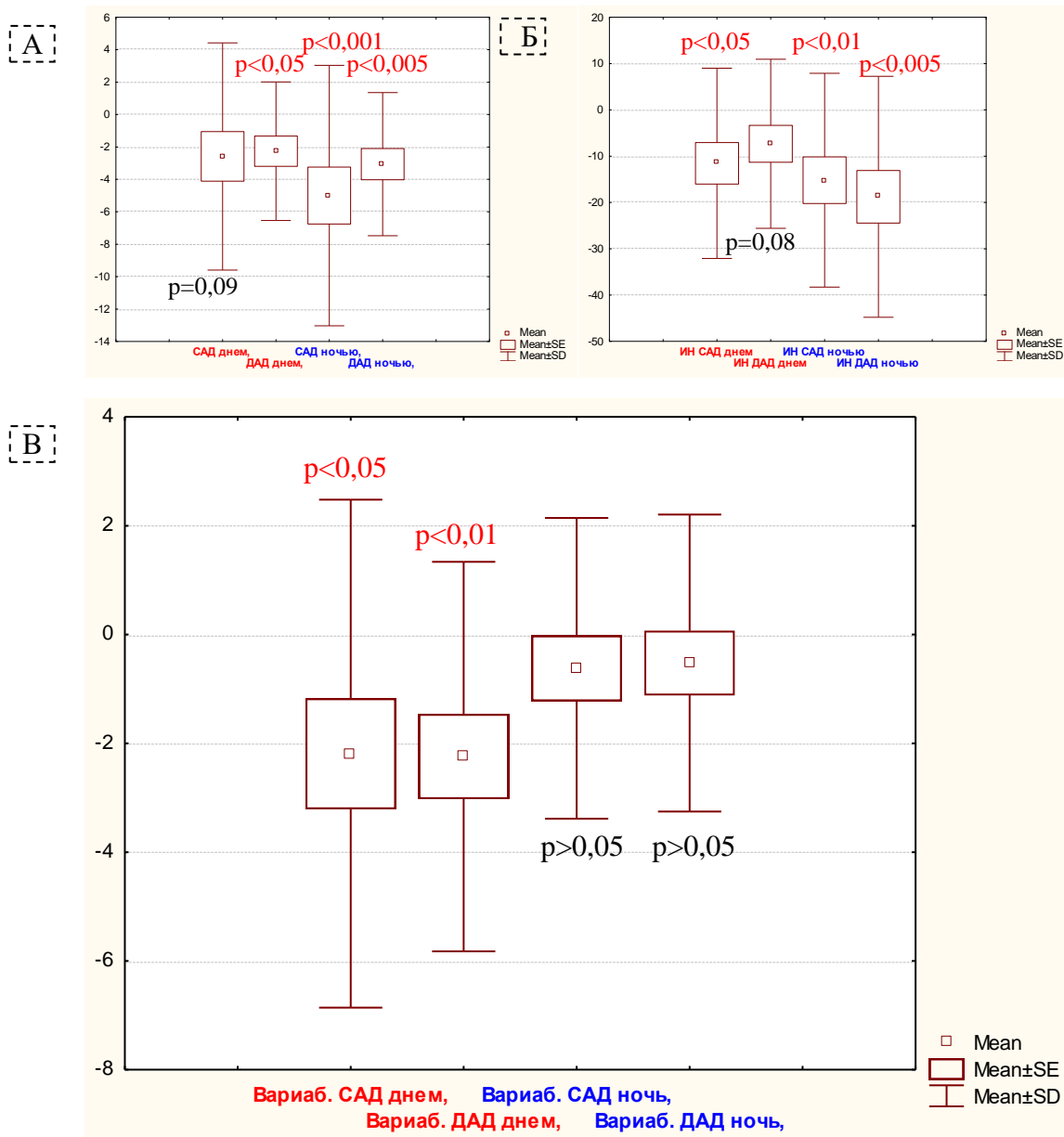


Рисунок 64 – Динамика среднего систолического (САД) и 62 (ДАД) артериального давления (А), индекса нагрузки давлением (ИН) – (Б) и вариабельности артериального давления (В) в дневные и ночные часы

Методика инструментальной оптимизации антигипертензивной терапии у пациента А., 42 лет проиллюстрированы на рисунке 65.

Несмотря на трехкомпонентную терапию Вальсартаном 80 мг, Гидрохлортиазидом 25 мг и Дилтиаземом 180 мг, пациента беспокоили выраженные колебания АД, сопровождавшиеся ухудшением самочувствия.

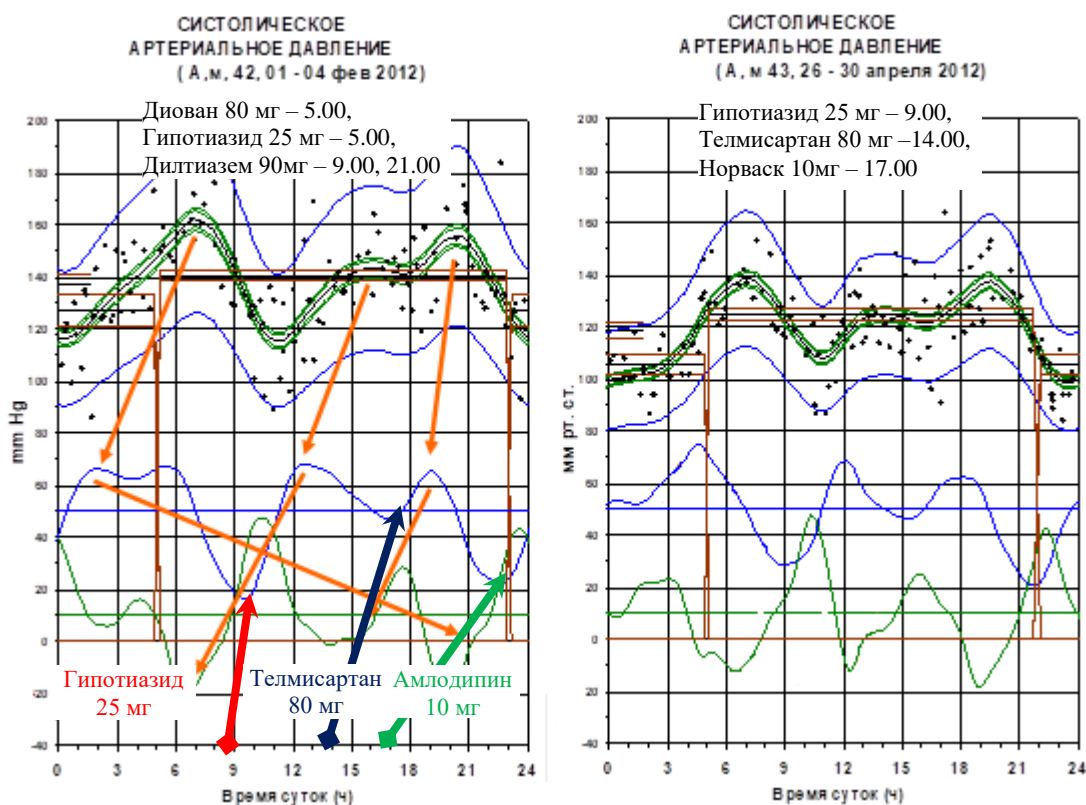


Рисунок 65 – Динамика циркадного профиля систолического АД в ходе инструментального подбора антигипертензивной терапии пациенту А

При исходно исследовании было выявлен неудовлетворительный контроль АД, связанные с выраженными колебаниями. Наблюдалось 2 пика с 7 до 9 часов и с 19.30 до 21 часов, а также резкий спад с 10 до 14 часов. Были идентифицированы точки роста и спада АД, которые позволили оптимизировать терапию. Согласно новой схемы прием Гидрохлортиазида был перемещен на 9 часов (С-тах 30-60 минут), Телмизартана на 14 часов (С-тах 3 часа), Амлодипина на 17 часов – (С-тах 6-12 часов). При повторной оценке циркадного профиля установлено, что уменьшились абсолютное значение и вариабельность АД, а также амплитуда его пиков и спада. До коррекции пациент принимал 3 препарата 3 раза в день, а в ходе коррекции количество фармакологических субстанций и кратность приема препаратов не изменились.

Несмотря на то, что количество принимаемых антигипертензивных фармакологических субстанций, которые входят в комбинированные препараты,

после коррекции достоверно приросло с  $2,4 \pm 1,2$  и  $2,8 \pm 1,2$ ;  $p=0,033$ , у многих пациентов удалось снизить кратность приема, которая в целом по группе значимо не изменилась:  $1,7 \pm 1,1$  и  $1,63 \pm 0,8$ ;  $p=0,74$ . Мы считаем это, что обстоятельство важно для практической медицины, так как слишком частые назначения уменьшают приверженность пациентов к лечению (Monane M., Bohn R.L., Gurwitz J.H., et al., 1997).

Динамика состояния автономной регуляции проанализирована в подглаве 5.1.

При повторном исследовании было выявлено, что через 6 месяцев после коррекции терапии наблюдались различные изменения автономной регуляции, которые были связаны с динамикой суточного профиля АД.

Через 6 месяцев в общей группе пациентов отмечалась тенденция к приросту АБР с  $7,0 \pm 4,1$  до  $7,9 \pm 3,4$  мм рт. ст.  $p=0,08$ . Также была выявлена тенденция к повышению ВСР в низкочастотном диапазоне (с  $818 \pm 835$  до  $1439 \pm 921$   $\text{мс}^2$ ;  $p=0,08$ ) и общей мощности кросс-спектра (с  $0,57 \pm 0,44$  до  $0,82 \pm 0,68$   $\text{мс} \times \text{мм}$  рт. ст.;  $p=0,07$ ).

Учитывая, что у ряда пациентов величина показателей автономной регуляции не отличалась от значений в контрольной группе, проводился отдельный анализ динамики параметра в группе с нормальным и сниженным показателем. За снижение принималось значение показателя, выходящее за пределы доверительного интервала группы контроля. Так, пределы доверительного интервала у сопоставимых по возрасту пациентов группы контроля для АБР были 7,2 и 10,0  $\text{мс}/\text{мм}$  рт. ст., ВСР в низкочастотном диапазоне 1019 и 1893  $\text{мс}^2$ , а общей мощности кросс-спектра 0,48 и 0,73  $\text{мс} \times \text{мм}$  рт. ст.

Встречаемость снижения показателя и среднее его значение у пациентов с отклонением его величины ниже доверительного интервала группы контроля представлено в таблице 60.

Таблица 60 – Встречаемость и среднее значение показателя автономной регуляции у пациентов с артериальной гипертензией со снижением его величины ниже 95% доверительного интервала группы контроля

Показатель	Нижний предел 95% доверительного интервала	Количество пациентов	Среднее значение $\pm$ СКО
АБР, мс/мм рт. ст.	7,2	28 (61%)	4,3 $\pm$ 1,8
ВСП, LF, мс <sup>2</sup>	1019	33 (72%)	402 $\pm$ 295
Общий кросс-спектр, мс $\times$ мм рт. ст.	0,48	24 (52%)	0,27 $\pm$ 0,12

Примечание: АБР – артериальный барорефлекс, LF – низкочастотный компонент, ВСП – вариабельность сердечного ритма

Как видно из таблицы 60, количество пациентов со снижением каждого из показателей превышало половину от общего числа пациентов.

В результате сравнительного анализа было установлено, что у пациентов со сниженным показателем автономной регуляции кровообращения после шестимесячной терапии наблюдалась достоверный прирост всех трех показателей (рис. 66).

Так, артериальный барорефлекс прирос на 2,0 $\pm$ 2,3 мс/мм рт. ст.;  $p < 0,01$ , что составило 47% от исходного уровня. Также достоверно приросла и ВСП в низкочастотном 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%);  $p < 0,05$ .



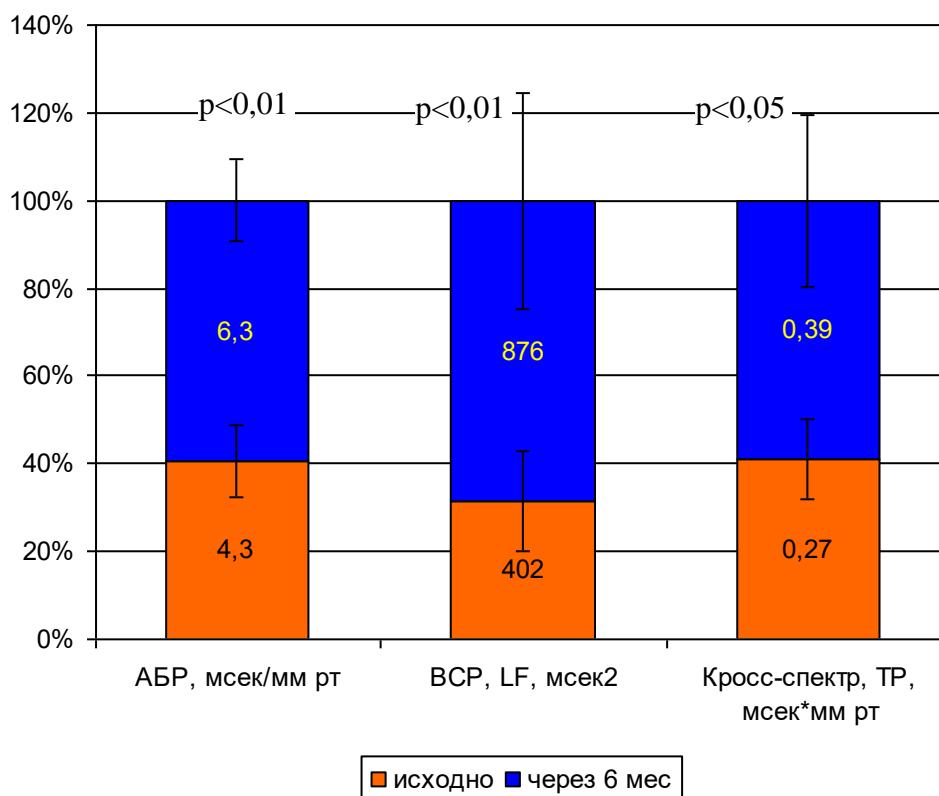


Рисунок 66 – Динамика артериального барорефлекса (АБР), вариабельности сердечного ритма в низкочастотном диапазоне (ВСП, LF) и общей мощности (TP) кросс-спектра у пациентов после 6-месячной индивидуально подобранной антигипертензивной терапии

Помимо этого, было выявлено, что через 6 месяцев после индивидуально подобранной терапии наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества пациентов, у которых наблюдается повышение АД в ортостазе (ортостатическая гипертензия):  $\chi^2=3,43$ ;  $p=0,06$  (табл. 61).

Таблица 61 – Распространенность типа реакции систолического АД в ортостазе до и после индивидуальной 6-месячной антигипертензивной терапии

Оценка гемодинамики в ортостазе	Закономерное снижение АДс в ортостазе	Ортостатическая гипертензия
Исходно	29 (63%)	17 (37%)
После 6-месячной терапии	37 (80%)	9 (20%)

В результате корреляционного анализа было установлено, что динамика артериального барорефлекса была связана с изменением ряда показателей профиля АД. Прирост АД обратно коррелировал с динамикой систолического АД как днем:  $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ , так и в ночные часы:  $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ . Кроме того, динамика АБР была связана и с увеличением степени снижения систолического АД ночью:  $r = 0,38$ ;  $p < 0,01$ .

Кроме того, со степенью снижения АД в ночные часы была связана и динамика ВК КПБР:  $r = -0,42$ ;  $p < 0,01$ , тогда как с уменьшением количества пиков и спадов АД более 10 мм рт. ст. была связана динамика индекса Вальсальвы:  $r = -0,45$ ;  $p < 0,005$ , среднее значение которого также имело тенденцию к увеличению при повторном исследовании:  $1,62 \pm 0,26$  и  $1,69 \pm 0,23$  отн. ед.;  $p = 0,07$ .

Таким образом, оценка суточного профиля артериального давления на основе является высокоинформативным методом выявления индивидуальных особенностей поведения артериального давления, позволяющим оптимизировать антигипертензивную терапию.

Методика коррекции терапии с учетом циркадного профиля и синхронизация времени приема препарата с точками роста давления является важным практическим инструментом в сложных случаях при выраженных регуляторных нарушениях, который значительно повышает эффективность медикаментозной терапии артериальной гипертензии.

Индивидуализация антигипертензивной терапии с учетом особенностей профиля АД вне зависимости от группы используемых антигипертензивных препаратов приводила к достоверному улучшению ряда показателей автономной регуляции кровообращения, в особенности если терапия сопровождалась объективным улучшением контроля артериального давления.

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

Для оценки влияния холестеринснижающей терапии на состояние артериального рефлекса у пациентов с дислипидемией выполнялось исследование

состояния этого показателя до и после лечения препаратами этой группы. С этой целью всем пациентам с уровнем общего холестерина и ЛПНП, превышающим целевые значения в соответствии с категорией риска сердечно-сосудистых осложнений, определенной шкалой SCOR и рекомендациями ВНОК (Кухарчук В.В., 2007), назначалась или усиливалась терапия холестеринснижающими препаратами из группы статинов. Препараты назначались в постоянной дозе, которая корректировалась через месяц по результатам уровня холестерина. Повторная оценка артериального барорефлекса выполнялась через 5–7,5 месяцев вместе с оценкой липидного профиля, в среднем  $194 \pm 25$  дней. Дизайн исследования представлен на рисунке 67.

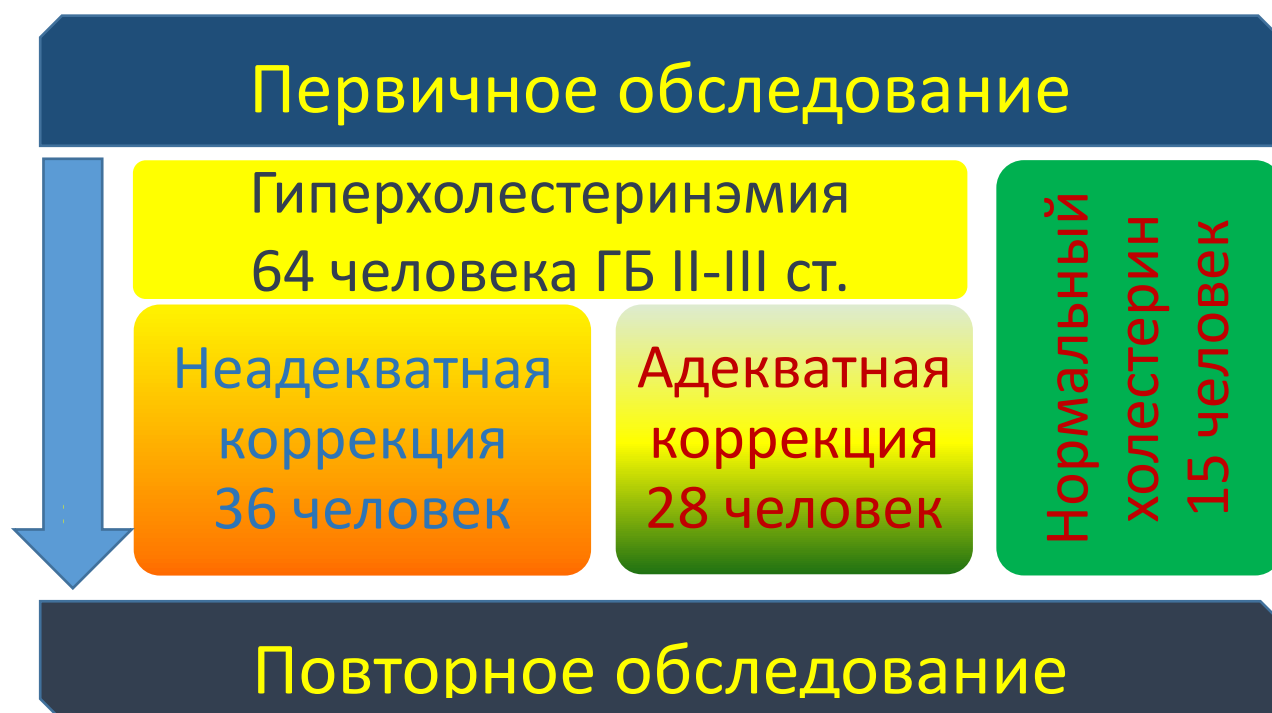


Рисунок 67 – Дизайн исследования оценки влияния холестеринснижающей терапии на чувствительность артериального барорефлекса у больных ГБ II-III ст.

Всего исходно и повторно было обследовано 64 пациента с ГБ II-III ст., средний возраст которых составил  $60,6 \pm 11,1$  года.

При повторном исследовании оценивался уровень липидов крови, согласно чему 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, определенное как желательное у пациентов высокого риска в национальных рекомендациях 2009 года. Средний возраст пациентов обеих групп был сопоставим:  $62,5 \pm 11,0$  и  $59,1 \pm 11,8$  года,  $p > 0,05$ . 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, среднее значение которого составило  $55,5 \pm 12,3$  года.

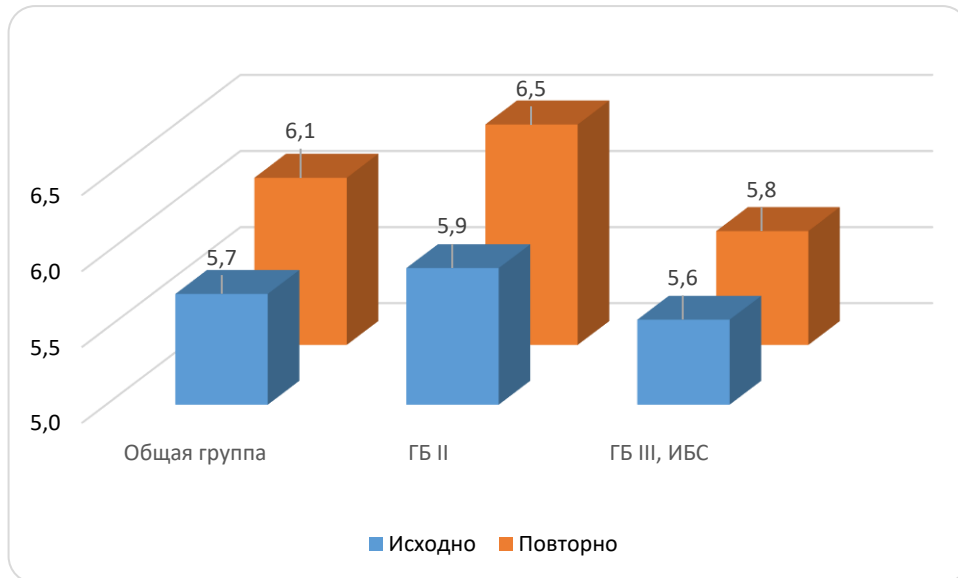
При первичном исследовании было выявлено, что у пациентов с нарушением липидного профиля величина артериального барорефлекса оказалась ниже, чем в группе с нормальным уровнем холестерина:  $5,7 \pm 2,8$  и  $8,4 \pm 2,9$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,005$ .

При повторном исследовании было выявлено, что в группе с адекватным и неадекватным контролем холестерина различий АБР не выявлено:  $6,1 \pm 3,3$  и  $5,7 \pm 2,9$  мс/мм рт. ст.,  $p > 0,05$  (рис. 68 (А)).

Не отмечено различий и внутри групп ГБ II:  $6,5 \pm 3,7$  и  $5,9 \pm 3,8$ ,  $p > 0,05$ , и ГБ III:  $5,8 \pm 2,9$  и  $5,6 \pm 2,1$ ,  $p > 0,05$ .

Вместе с тем, оценка динамики артериального барорефлекса среди пациентов (рис. 66 (Б)), достигших целевых значений холестерина ЛПНП в общей группе показала тенденцию к приросту АБР  $d\text{АБР} = 0,8 \pm 1,8$  мс/мм рт. ст.;  $p = 0,078$ , а в группе ГБ II ст. достоверное увеличение этого показателя:  $d\text{АБР} = 0,9 \pm 1,9$ ;  $p < 0,05$ , тогда как у пациентов без адекватного контроля холестерина при повторном исследовании динамики рефлекса выявлено не было:  $d\text{АБР} = -0,03 \pm 1,9$  мс/мм рт. ст.,  $p > 0,05$ . Не отмечено динамики артериального барорефлекса и у пациентов, имевших изначально нормальный уровень холестерина ЛПНП:  $d\text{АБР} = -0,2 \pm 1,7$  мс/мм рт. ст. соответственно, для обеих групп  $p > 0,05$ .

А



Б

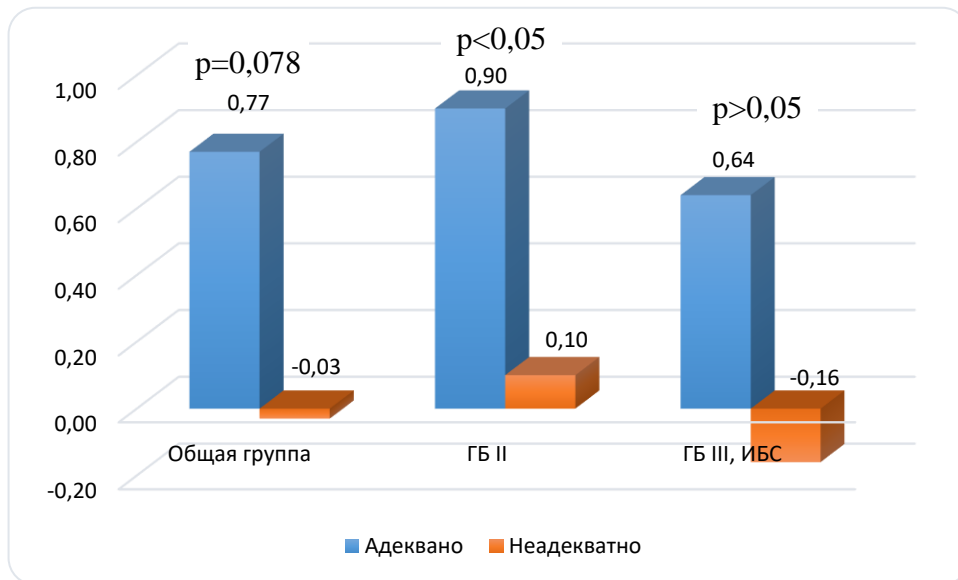


Рисунок 68 – Артериальный барорефлекс до и после коррекции холестеринснижающей терапии (А). Динамика рефлекса при адекватной и неадекватной коррекции липидного спектра (Б)

При этом степень прироста уровня АБР коррелировала с динамикой холестерина ЛПНП ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,045$ ) и имела слабую корреляцию с динамикой общего холестерина:  $r = -0,22$ ,  $p = 0,09$ .

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

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

В настоящее время в качестве спасительной и лечебной процедуры у больных с ИБС широко применяются хирургические методы лечения. Сведения о динамике автономного контроля у больных после реваскуляризации имеют фрагментарный характер и редко оцениваются комплексно. В настоящем исследовании мы сравнили влияние различных методов хирургического лечения ИБС на состояние автономного контроля кровообращения. С этой целью автономная регуляция кровообращения оценивалась исходно и через  $6\pm 1$  месяц у 31 пациента после реваскуляризации.

### **6.2.1. Баллонная чрескожная реваскуляризация и автономная регуляция кровообращения**

Автономная регуляция оценивалась 17 пациентам с синусовым ритмом до и после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. В исследование включались только пациенты без признаков ранних осложнений с успешным выполнением процедуры. Среднее число стентов  $1,7\pm 0,8$  (от 1 до 3), среднее время наблюдения после операции  $175\pm 28$  дней.

Клинические параметры пациентов представлена в таблице 62. Средний возраст пациентов составил  $57,4\pm 10,3$  года. Все пациенты имели артериальную гипертензию, большинство в прошлом перенесли инфаркты миокарда с зубцом Q. Третья часть пациентов имела сахарный диабет 2 типа. Фракция выброса у большинства пациентов значимо не снижалась. Пятая часть пациентов до операции имела клинически значимую ХСН (II-III ф. кл.).

Таблица 62 – Клинические параметры больных, подвергшихся баллонной ангиопластике со стентированием

Показатель	Значение
Возраст, годы	57,4±10,3
Артериальная гипертензия, %	100
Инфаркт с Q/без Q, %	78/11
Количество гемодинамически значимых стенозов по данным коронарографии	2,0±0,8
Сахарный диабет, %	33
Фракция выброса (по Симпсону), %	52±13
Фракция выброса менее 40%, %	11
ХСН, ф. кл.	0,9±1,2
ХСН II-III ф. кл., %	22

При сравнительном парном анализе (тест Вилкоксона) обнаружено, что через 6 месяцев после стентирования наблюдается положительная динамика барорефлекторной регуляции (рис. 69). При повторном исследовании наблюдалось увеличение артериального барорефлекса: с  $5,8 \pm 2,4$  до  $7,8 \pm 4,3$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,005$  и кардиопульмонального с  $0,08 \pm 0,11$  до  $0,22 \pm 0,19$  отн. ед.;  $p < 0,05$ .

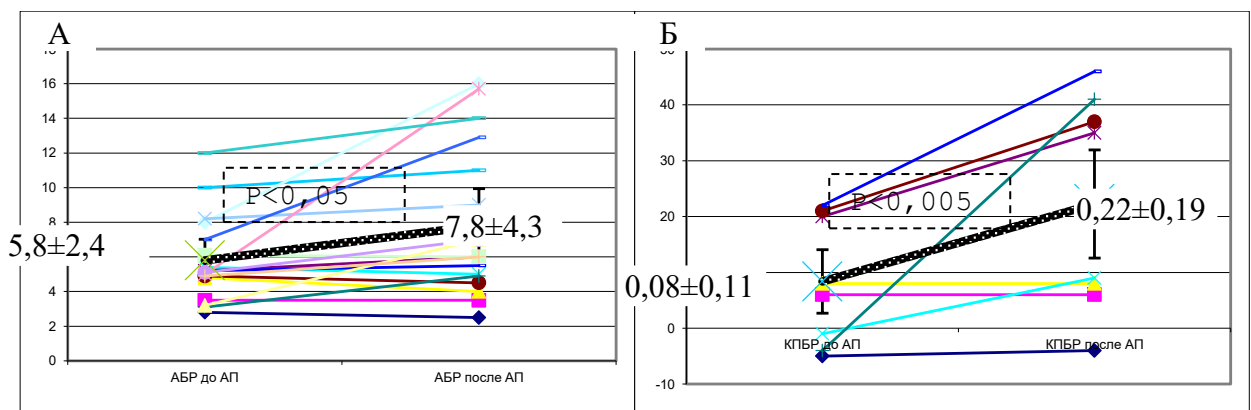


Рисунок 69 – Динамика артериального (АБР) – (А) и кардиопульмонального (КПБР) – (Б) барорефлексов после ангиопластики со стентированием (АП)

Также имелась отчетливая тенденция к приросту метабо-refлекса:  $13,5 \pm 5,5$  и  $16,2 \pm 6,6$  мм рт. ст.;  $p=0,07$ , тогда как индекс Вальсальвы значимо не менялся:  $1,58 \pm 0,41$  и  $1,46 \pm 0,15$ ,  $p>0,05$ .

Оценка ортостатической устойчивости у пациентов после стентирования часто развивается ортостатическая гипотензия, проявляющаяся снижением как систолического, так и диастолического АД: 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 (рис. 70).

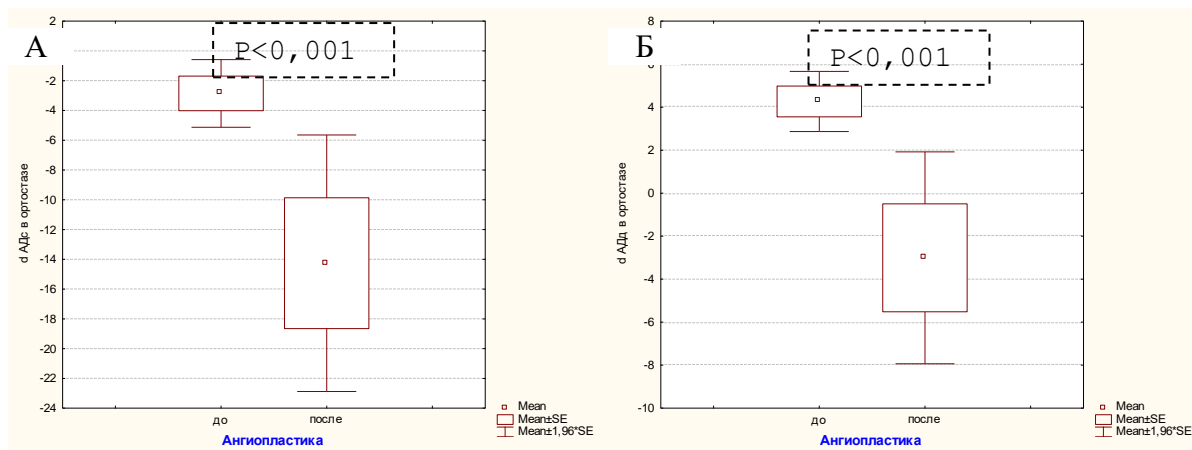


Рисунок 70 – Динамика систолического (А) и диастолического (Б) АД в ортостазе до и после ангиопластики со стентированием коронарных сосудов

При этом было обнаружено увеличение числа пациентов с ортостатической гипотензией:  $\chi^2=4,9$ ;  $p<0,05$  (табл. 63), которая преимущественно носила отсроченный характер.

Таблица 63 – Встречаемость ортостатической гипотензии у больных ИБС до и после стентирования (n=17)

ОГ	До стентирования	После стентирования	$\chi^2$	p
Есть	7 (41%)	14 (82%)	4,48	0,034
Нет	10 (59%)	3 (18%)		

Примечание: ОГ ортостатическая гипотензия.

Также было установлено, что после ангиопластики увеличивается мощность спектра ВСР в высокочастотном (парасимпатическом) диапазоне: с  $350 \pm 330$  до  $730 \pm 711$  мс<sup>2</sup>;  $p<0,05$ , тогда как изменения других спектральных показателей



зарегистрировано не было. При этом динамика снижения диастолического АД в ортостазе была напрямую связана с динамикой симпатовагального индекса:  $r=0,77$ ;  $p<0,01$ . Таким образом, ангиопластика и стентирование способствуют приросту величины артериального и кардиопульмонального барорефлекса, а также увеличивают дыхательную составляющую спектра ВСП. Вместе с тем, после реваскуляризации часто обнаруживается ортостатическая гипотензия, выраженность которой связана с увеличением ВСП в дыхательном диапазоне.

### **6.2.2. Аортокоронарное шунтирование и автономная регуляция кровообращения**

Как и у больных после ангиопластики со стентированием, у 14 больных ИБС после АКШ также была проанализирована динамика автономной регуляции. Возраст пациентов этой группы был  $60,1\pm 10,1$  года. Среднее число установленных шунтов –  $3,2\pm 1,7$  (от 2 до 4), среднее время наблюдения после операции –  $189\pm 31$  день.

Клинические параметры пациентов представлена в таблице 64. В целом пациенты, перенесшие АКШ перед операцией, имели более тяжелые нарушения гемодинамики, чем больные подвергшиеся ангиопластике. Количество коронарных сосудов с гемодинамически значимым атеросклерозом в этой группе было большим:  $2,9\pm 1,6$  и  $2,0\pm 0,8$ ;  $p<0,05$ . У них имелась тенденция к более частому выявлению пациентов с низкой фракцией выброса и клинически значимой сердечной недостаточностью, хотя достоверных различий по этим показателям выявлено не было.

Таблица 64 – Клинические параметры больных, перенесших АКШ (n=14)

Показатель	Значение
Возраст, лет	$60,1\pm 10,1$
Артериальная гипертензия, %	100
Инфаркт с Q/без Q, %	88/0

Количество гемодинамически значимых стенозов по данным коронарографии	2,9±1,6
Сахарный диабет, %	29
Фракция выброса (по Симпсону), %	47±12
Фракция выброса менее 40%	24
ХСН, ф. кл.	1,4±1,2
ХСН II-III ф. кл., %	41

У всех пациентов значимых осложнений течения раннего и позднего послеоперационного периода зарегистрировано не было.

В ходе повторной оценки автономной регуляции было выявлено, что после операции АКШ у пациентов, также как и после чрескожной реваскуляризации, отмечается восстановление функции кардиопульмонального барорефлекса:  $0,05 \pm 0,14$  и  $0,21 \pm 0,17$ ;  $p < 0,005$ , тогда как величина артериального барорефлекса имела тенденцию к снижению:  $6,1 \pm 2,6$  и  $4,8 \pm 2,3$ ;  $p = 0,07$  (рис. 71).

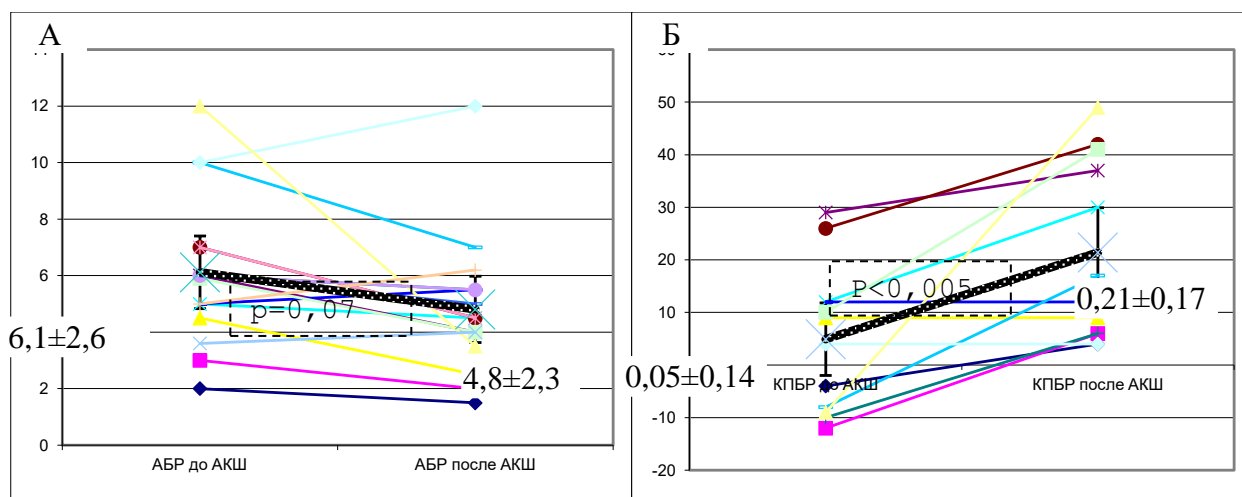


Рисунок 71 – Динамика артериального (АБР) и кардиопульмонального (КПБР) барорефлексов после аортокоронарного шунтирования (АКШ)

После АКШ, также как после чрескожной реваскуляризации, 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 наблюдалась тенденция к снижению индекса Вальсальвы:  $1,59 \pm 0,23$  и  $1,50 \pm 0,22$ ;  $p=0,09$ .

Кроме того, в противоположность больным, перенесшим чрескожную ангиопластику, в этой группе отмечалась тенденция к снижению ВСР общей мощности:  $2093 \pm 2034$  и  $1408 \pm 492$   $\text{мс}^2$ ;  $p=0,09$ , а также мощности низкочастотного диапазона спектра:  $657 \pm 650$  и  $420 \pm 202$ ;  $p=0,08$ .

Оценка ортостатической устойчивости также выявила изменение реакции обеспечения ортостаза у прооперированных больных. При этом основные изменения касались ранней реакции на ортостаз. У больных после АКШ в первую минуту АД снижалось более значительно, чем до операции (рис. 72). При этом значительно уменьшалось как систолическое:  $-3,1 \pm 13,7$  и  $-15,8 \pm 9,9$  мм рт. ст.;  $p<0,05$ , так и диастолическое АД:  $1,2 \pm 9,5$  и  $-8,4 \pm 6,9$  мм рт. ст.;  $p<0,05$ .

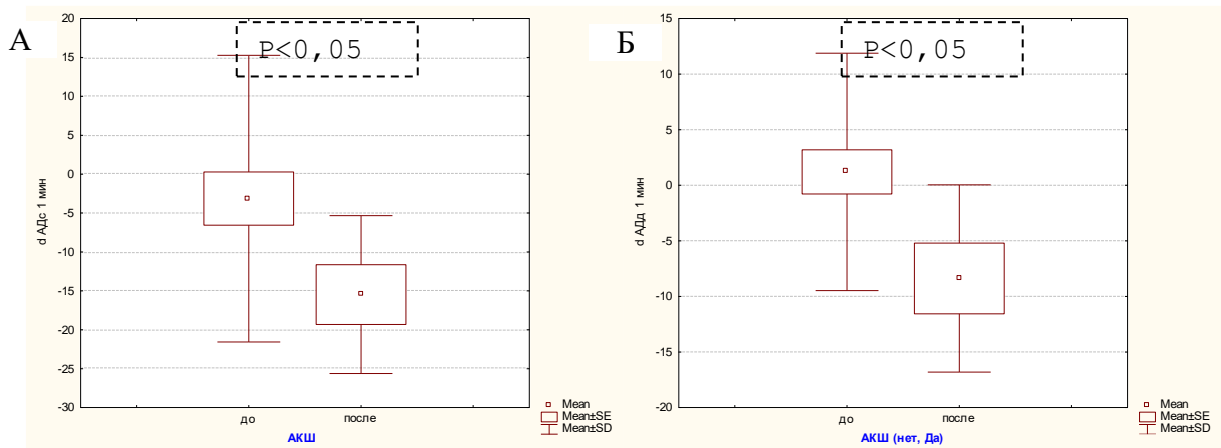


Рисунок 72 – Динамика АД в ортостазе до и после аортокоронарного шунтирования (АКШ)

Синение АД сопровождалось увеличением частоты выявления переходящей инициальной ортостатической гипотензии,  $\chi^2=5,3$ ;  $p<0,05$  (табл. 65), тогда как отсроченное снижение после АКШ выявлялось с той же частотой, что и до операции.

Таблица 65 – Встречаемость инициальной ортостатической недостаточности у больных ИБС до и после АКШ (n=14)

ИОГ	До АКШ	После АКШ	$\chi^2$	p
Есть	5 (36%)	11 (79%)	5,3	<0,05
Нет	9 (64%)	3 (21%)		

Примечание: ИОН – инициальная ортостатическая гипотензия

Увеличение встречаемости инициальной ортостатической гипотензии через 6 месяцев после АКШ указывает на изменение реакции гемодинамики связанное со снижением венозного возврата, что может быть обусловлено как изменением нейрогенных механизмов регуляции, так и местными факторами, связанными с послеоперационной травмой.

Таким образом, после реваскуляризации на открытом сердце отмечаются несколько иные, чем после чрескожной ангиопластики, изменения автономной регуляции системы кровообращения. Если сосудистая регуляция кровообращения улучшается после выполнения обоих видов оперативного пособия, то после операции на открытом сердце наблюдается явное ухудшение хронотропного контроля. При этом отмечается тенденция к изменению, как эфферентного контроля, так и центральной регуляции сердечного ритма, что проявляется снижением индекса Вальсальвы и ВСР.

Причины ортостатической гипотензии остаются не вполне понятными и могут иметь отношение как к снижению АД в покое, так и изменению механизмов обратной связи с коронарных артерий, которые, как известно, являются зоной локализации афферентного звена симпато-симпатических рефлексов.

### **6.2.3. Автономная регуляция после трансплантации сердца**

Как было показано нами ранее, у больных с тяжелой ХСН наблюдается изменение автономной регуляции кровообращения, причиной ухудшения которой может быть как основное заболевание, так и снижение сердечного выброса. Трансплантация является причиной нарушения хронотропной регуляции сердца в

связи с его денервацией. С другой стороны, у пациентов после трансплантации, по крайней мере в покое, восстанавливается сердечный выброс. В настоящее время 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 ( $49,3 \pm 7,4$  года) добровольцев без заболеваний системы кровообращения.

Обследование автономной регуляции выполнялось до и через 1 месяц после трансплантации. Шестеро пациентов были обследованы дополнительно через 6 месяцев после операции ( $157 \pm 18$  дней).

В дебюте исследования (до операции) у больных ХСН в сравнении с группой контроля были значительно более низкими как показатели хронотропной, так и вазомоторной регуляции. Различия до определенной степени повторяли описанные ранее различия между группой контроля и больными с тяжелой ХСН.

Среди показателей, характеризующих регуляцию ритма сердца, у пациентов была ниже как величина АБР:  $5,1 \pm 2,9$  и  $8,9 \pm 3,5$  мс/мм рт. ст.;  $p < 0,05$ , так и индекса Вальсальвы:  $14,3 \pm 0,26$  и  $1,85 \pm 3,8$  отн. ед.;  $p < 0,001$ , а также показатели ВСР во всех диапазонах спектра (рис. 73).

Кроме того у пациентов с терминальной ХСН отмечалось снижение и показателей, характеризующих нейрогенный контроль сосудистого тонуса. Так, в основной группе был ниже метабоорефлекс:  $10,3 \pm 3,5$  и  $13 \pm 3,0$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ , реакция ОСК в ответ на холодовую пробу:  $0,27 \pm 0,08$  и  $0,42 \pm 0,17$ ;  $p < 0,05$ , тогда как реакция в ответ на снижение венозного возврата – достоверно не различалась:  $0,19 \pm 0,18$  и  $0,27 \pm 10$ ,  $p > 0,05$ . Кроме того, в этой группе отмечены более низкие значения ВАД в низкочастотном диапазоне спектра:  $6,7 \pm 4,3$  и  $24,9 \pm 13,8$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ .

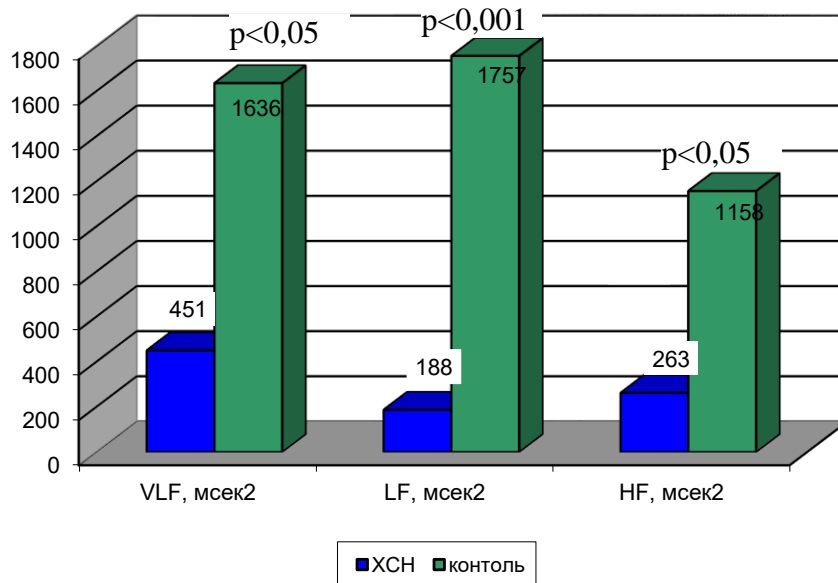


Рисунок 73 – Вариабельность ритма сердца у больных ХСН перед трансплантацией и в группе контроля

Примечание: VLF – сверхнизкочастотный диапазон, LF – низкочастотный диапазон, HF – высокочастотный диапазон спектра

При повторном исследовании, которое выполнялось через месяц после трансплантации, отмечалось ожидаемое снижение всех показателей хронотропной регуляции, обусловленное денервацией трансплантированного сердца, что проявлялось как почти полным отсутствием хронотропного ответа на пробы, так и вариабельности ритма сердца в покое, а также спонтанного артериального барорефлекса.

Вместе с тем, регуляция сосудистого тонуса изменялась иначе. Так, через месяц после операции прирастала реакция АД в ответ на динамометрическую пробу: с  $10,3 \pm 3,4$  до  $16,8 \pm 4,3$ ;  $p < 0,005$  (рис. 74).

При дополнительном исследовании, выполненном через 5-6 месяцев после трансплантации, величина метаборефлекса достоверно не менялась. Вместе с тем, отмечался прирост ВАД в низкочастотном диапазоне: с  $6,5 \pm 3,7$  до  $16,3 \pm 9,1$  мм рт. ст.<sup>2</sup>;  $p < 0,005$ . Кроме того, увеличивалась реакция кожно-мышечных сосудов в ответ на аппликацию холода:  $0,27 \pm 0,08$  и  $0,41 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ , а также отмечалась тенденция к увеличению вазомоторного компонента КПБР с  $0,19 \pm 0,18$  до  $0,35 \pm 0,11$ ;  $p < 0,05$ , который через месяц после операции значительно снижался.

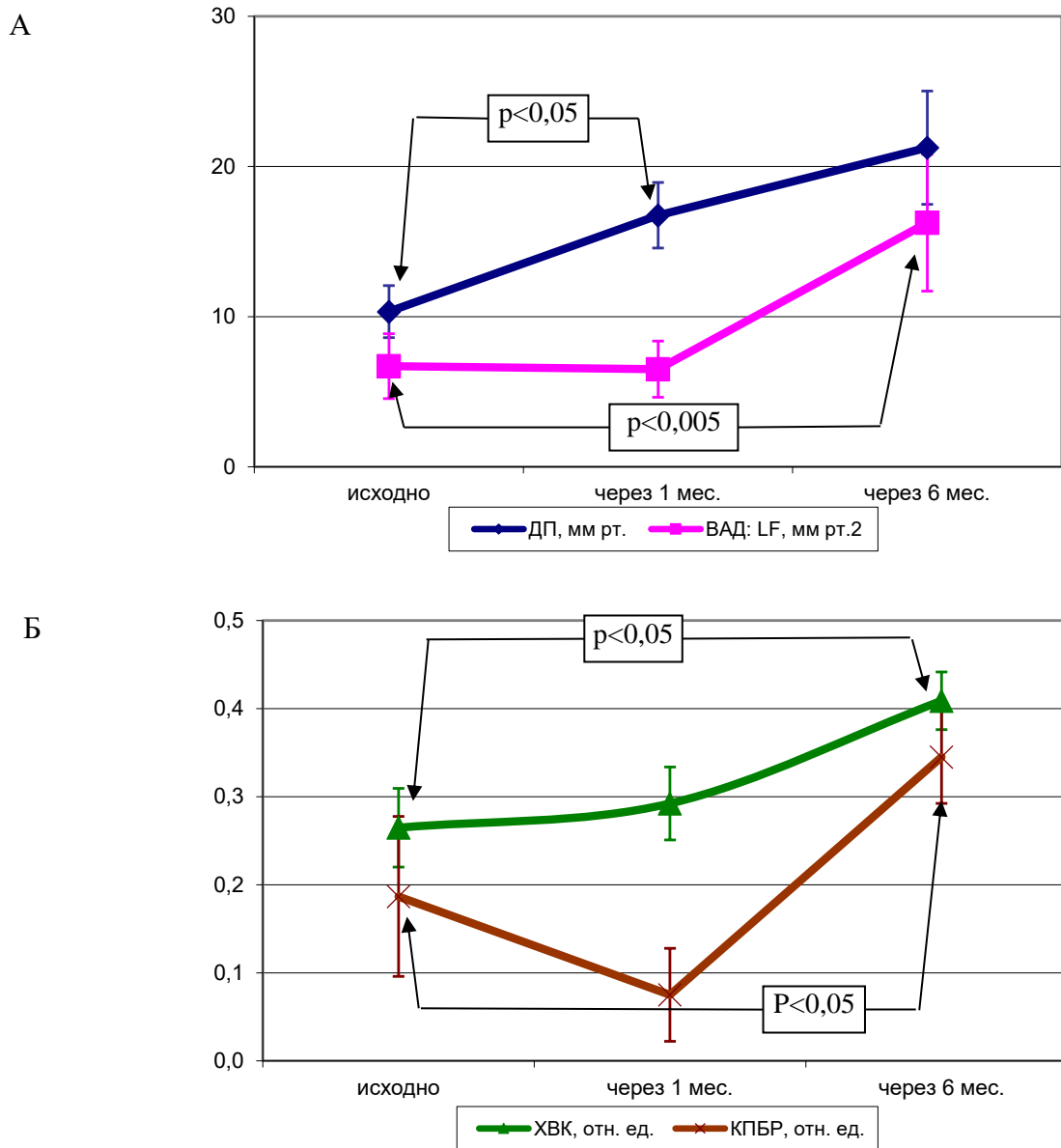


Рисунок 74 – Динамика параметров вазомоторной регуляции у больных ХСН через 1 и 6 месяцев после трансплантации сердца: (А) – динамика диастолического АД в ходе динамометрической пробы (ДП) и вариабельности АД в ортостазе (ВАД, LF), (Б) – динамика холодной вазоконстрикции (ХВК) и вазомоторного компонента кардиопульмонального барорефлекса (ВК КПБР)

Таким образом, у больных ХСН после трансплантации сердца отмечается восстановление неспецифической нейрогенной вазомоторной реактивности, на что указывает прирост реактивности сосудов на такие неспецифические тесты как

динамометрическая и холодовая вазоконстрикторная пробы. Кроме того, у пациентов после трансплантации наблюдается и восстановление механизмов отрицательной обратной связи, о чем свидетельствует прирост рефлексов с зон низкого давления и вариабельности АД в Мейеровском диапазоне. Однако сроки восстановления различных вазомоторных функций автономной нервной системы различны. В первую очередь прирастает метабоорефлекс, тогда как чувствительность кардиопульмонального барорефлекса в раннем послеоперационном периоде имеет тенденцию к снижению. Причины этого, вероятно, связаны с операционной травмой, что подтверждается восстановлением его в более поздние сроки.



## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе настоящей работы оценивался ряд общепринятых показателей автономной регуляции, таких как артериальный и кардиопульмональный барорефлексы, метаборефлекс, маневр Вальсальвы, оценка вариабельности ритма и АД, значение которых у здоровых добровольцев было сопоставимо с данными, приводимыми другими авторами (Vita G., Princi P., Calabro R. et al., 1986, Hughson R.L., Shoemaker J.K., Arbeille P. et al., 2004, La Rovere M.T., Pinna G.D., Raczak G., 2008). Кроме того, изучались некоторые дополнительные показатели, не описанные ранее. Так, впервые была оценена величина вазоконстрикции сосудов предплечья в ответ на аппликацию холодного предмета (пузыря со льдом) в области грудной клетки, провоцирующего как локальную, так и системную гипотермию, ответом на которую является закономерная вазоконстрикция.

Было установлено, что состояние ряда показателей регуляции ритма сердца в значительной степени связано с возрастными изменениями, что согласуется с результатами ранее выполненных работ (Gautschi B., Weidmann P., Gnädinger M.P., 1986, Matsukawa T., Sugiyama Y., Mano T., 1996). Кроме того, обнаружена связь состояния артериального барорефлекса с комплаентностью артерий (Michas F., Manios E., Stamatelopoulos K. et al., 2012). При этом, как было описано ранее (Okada Y., Galbreath M.M., Shibata S. et al., 2012) и подтверждено в настоящем исследовании, комплаентность артерий с возрастом снижается. Однако нами было показано, что влияние фактора повышения жесткости на состояние барорефлекторной чувствительности проявлялось независимо от возраста, так как его воздействие прослеживалось у здоровых и больных различных возрастных групп.

Наиболее вероятным механизмом снижения артериального барорефлекса при снижении комплаентности сосудов является афферентная дисфункция, а значит, может обнаруживаться снижение как хронотропного, так и вазомоторного компонентов артериального барорефлекса. Единственным методом тестирования

сосудистого компонента в клинических условиях является нейрография симпатического мышечного нерва (Ichinose M., Saito M., Wada H. et al., 2004), применение которой в клинике ограничено особенностями методики и не использовалось в настоящем исследовании, однако требует подтверждения в последующих исследованиях.

С возрастом у пациентов снижалась величина метабоорефлекса, что согласовывалось с результатами (Houssiere A., Najem B., Pathak A. et al., 2006). Также было установлено, что с возрастом изменяется реактивность гемодинамических параметров в ответ на ортостатическую нагрузку. Так, в старшей возрастной группе значительно снижался уровень систолического АД как в инициальном периоде, так и на протяжении всего ортостаза. При этом прирост ЧСС в ортостазе был значительно меньше. Вероятно, это сочетание объясняет увеличение склонности к ортостатической гипотензии у лиц старшей возрастной группы (Streeten D.H., Anderson G.H. Jr., Richardson R. et al., 1988), однако, учитывая сложный характер реакции обеспечения ортостаза, не позволяет относить формирование ортостатической интолерантности лишь на счет ослабления нейрогенной сосудистой и хронотропной реактивности.

Выявленная взаимосвязь величины спонтанного артериального барорефлекса с параметрами ВСР представляется закономерной, так как оба показателя отражают реактивность сердца в ответ на спонтанные колебания АД, реализуемые посредством механизма обратной связи. Вместе с тем, также выявлена отрицательная корреляционная связь величины артериального барорефлекса с величиной ВАД в низкочастотном диапазоне. Повышение ВАД ассоциируется с уменьшением спонтанного барорефлекса, а его снижение – с его увеличением. Наиболее вероятным объяснением данной находки является то, что артериальный барорефлекс уменьшает колебания сосудистого тонуса в Мейеровском диапазоне, непрерывно генерируемого сердечно-сосудистым центром (Julien C., 2006, Finucane C., Boyle G., Fan C.W. et al., 2010). В результате снижения функции этого важнейшего механизма обратной связи происходит прирост ВАД. Кроме того, ВАД в низкочастотном диапазоне является факторообразующим параметром

наряду с симпатовагальным индексом и нормализованным симпатическим компонентом спектра ВСР для самостоятельного фактора автономного контроля. По характеру компонентов этого фактора может быть обозначен как фактор симпатической активности. Таким образом, величина хронотропного компонента артериального барорефлекса обратно связана с признаками симпатической активности системы кровообращения. Эти результаты согласуются с общепринятой концепцией функции артериального барорефлекса (La Rovere M.T., Pinna G.D., Raczak G., 2008), но, тем не менее, описания подобных взаимоотношений спектральных характеристик variability гемодинамических параметров и спонтанного артериального барорефлекса в литературных источниках не встречаются.

Закономерной представляется и выявленная связь между величиной параметров системной гемодинамики с величиной артериального барорефлекса, который был связан обратной связью с ЧСС, уровнем АД и сердечного выброса. Вазомоторный компонент КПБР также отрицательно коррелировал с уровнем АД. Вместе с тем, такой показатель неспецифической сосудистой реактивности, как холодная вазоконстрикция, несмотря на связь с уровнем АД в покое, ассоциировался со степенью прироста АД и сердечного выброса во время ортостатической пробы. То есть низкий сосудистый тонус в покое может дополняться выраженным его повышением в ответ на различные физиологические ситуации, какими и являются ответ на холод и ортостатическую нагрузку.

В связи с выявленной закономерностью неслучайной выглядит находка сочетания особенностей автономного контроля у здоровых лиц с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистой патологии. Так, сочетание признаков повышения симпатического тонуса сердца и сосудов на фоне снижения вазомоторной и кардиохронотропной реактивности представляется закономерным. Ранее было описано умеренное снижение хронотропного и сосудистого компонентов артериального барорефлекса у потомков родителей с артериальной гипертензией (Yamada Y., Miyajima E., Tochikubo O. et al., 1988). Вместе с тем, данные полученные в настоящем исследовании дополняют выявленные в

упомянутой работе различия тем, что у потомков с отягощенной наследственностью в зрелом возрасте фиксируется и повышение сосудистого тонуса, и снижение его реактивности в ответ на симпатотонические пробы: ортостаз, холодovou аппликацию и снижение венозного возврата. Кроме того, обнаружено, что в этой группе снижается и реактивность ВСР в ответ на холодovou стресс. У пациентов определяется некоторая инертность быстрых нейрогенных ответов в ответ на физиологические стимулы, что, вероятно, компенсируется повышением тонуса симпатической нервной системы в покое. Таким образом, главной находкой настоящего исследования является обнаружение относительной инертности автономного контроля, способной повысить нагрузку на регуляторные механизмы обратной связи и систему кровообращения в целом. Возможно, именно это обстоятельство и является причиной постепенно формирующегося регуляторного дисбаланса, смещающего установочную точку АД в сторону увеличения.

Вместе с тем настоящее исследование имеет ряд существенных ограничений, связанных с отсутствием данных проспективного наблюдения за потомками родителей с отягощенной наследственностью. Лишь такое исследование могло бы обеспечить прямыми доказательствами гипотезу о первичном значении инертности нейрогенного контроля для запуска сердечно-сосудистого континуума. Кроме того, очевидно, что гипертоническая болезнь – это полигенное заболевание, и ее развитие может быть обусловлено различными регуляторными дефектами.

Автономная регуляция у больных ГБ I ст. имеет во многом схожие характеристики с регуляцией у здоровых добровольцев. Основные различия гемодинамических характеристик касаются уровня артериального давления и сердечного выброса, которые оказались выше в группе пациентов ГБ I ст. При этом значимых различий в величине ОПСС и кожно-мышечного кровотока обнаружено не было. Таким образом, у пациентов с ГБ без поражения органов-мишеней наблюдается преимущественно гиперкинетический тип кровообращения, что согласуется с рядом выполненных ранее работ (Kuschnir E., 2005). У пациентов величина ударного объема и сердечного выброса у больных ГБ I ст. оказались

выше, чем у здоровых без отягощенной наследственности, не отличаясь при этом от здоровых с отягощенной наследственностью. Очевидно, что наиболее вероятным механизмом наследственной предрасположенности, реализующимся впоследствии, является именно увеличение ударного объема.

В настоящем исследовании не было обнаружено различий барорефлекторной регуляции ни с зон высокого, ни с зон низкого давления по сравнению с группой контроля, тогда как у пациентов обнаруживались признаки снижения эфферентной реактивности как сердца, так и сосудов. Это проявлялось в относительном уменьшении величины индекса Вальсальвы и холодовой вазоконстрикции. Это свидетельствует о том, что снижение эфферентного потенциала первично в механизмах ослабления автономного контроля в начальных стадиях гипертонической болезни.

У пациентов ГБ II ст. на фоне схожих с группой ГБ I ст. изменений параметров гемодинамики наблюдался прирост кожно-мышечного кровотока предплечья. Эфферентная вазомоторная реактивность у пациентов ГБ I ст. и ГБ II ст. имела сопоставимые значения, тогда как у больных ГБ II ст. наблюдалось выраженное снижение артериального барорефлекса. Это означает, что снижение артериального барорефлекса, несмотря на небольшие его изменения у потомков родителей с отягощенной наследственностью, является вторичным по отношению к состоянию ГБ, ассоциирующимся с поражением органов-мишеней.

Кроме того, у больных ГБ II ст. наблюдается значительное снижение вариабельности ритма сердца и кросс-спектра во всех диапазонах в сравнение как с группой здоровых, так и больных ГБ I ст. Учитывая, что у пациентов с ГБ I и II ст. величина потенциала хронотропной реактивности, оцениваемая по индексу Вальсальвы, оказалась сопоставимой, то очевидно, что снижение ВСП и кросс-спектра обусловлено ослаблением центрального звена хронотропной регуляции. В настоящее время известно несколько механизмов, модификация которых может изменять нейрогенные влияния вегетативных центров на сердце, включая ослабление барорефлекторного контроля эфферентного потока. Это и механизмы, повышающие функциональную активность центральных адренергических

нейронов, сосредоточенных в голубом ядре (Szabadi E., 2013), и активация симпатической нервной системы посредством центральной стимуляции рецепторов к ангиотензину 1 типа. (Chen A.-D., Zhang S.-J., Yuan N. et al., 2011). Кроме того, важную роль в изменении состояния автономной нервной системы играют провоспалительные цитокины (Wei S.G., Zhang Z.H., Beltz T.G. et al., 2013), повышение концентрации которых в головном мозге может изменить и уровень АД и ЧСС. Известно, что у больных ГБ часто выявляется модификация автономной нервной системы, что дает основание предполагать нейрогенную природу артериальной гипертензии у ряда больных (Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F., 2010). Однако полученные результаты, вероятнее всего, свидетельствуют о вторичном характере модификации механизмов нейрогенной регуляции сердечной деятельности на центральном уровне.

Вместе с тем именно на этой стадии заболевания определяется качественное снижение уровня артериального барорефлекса. При этом снижение величины артериального барорефлекса было связано с ремоделированием сонных артерий в области каротидных синусов, а также с комплаентностью и характеристиками жесткости артерий.

Кроме того, была обнаружена связь степени ослабления чувствительности артериального барорефлекса с уровнем холестерина, прежде всего, – липопротеидов низкой плотности. Выявленная связь, вероятно, отражает влияние факторов атеросклероза на формирование автономной дисфункции, когда еще не отмечается выраженного стенотического поражения сонных артерий, но, возможно, уже изменяются механические свойства артериальной стенки. Таким образом, основным фактором нарушения барорефлекторного контроля кровообращения у пациентов ГБ с поражением органов мишеней являются нарушения функции механорецепторов, обусловленных, по всей видимости, ремоделированием артерий зоны каротидных синусов и повышением жесткости артерий в целом.

Снижение функции артериального барорефлекса – не единственная приобретенная аномалия автономной регуляции в процессе прогрессирования ГБ,

а барорефлекторная дисфункция – не единственная особенность больных ГБ с признаками поражения органов-мишеней. Так, у больных этой группы наблюдается также снижение variability сердечного ритма и кросс-спектра во всех спектральных диапазонах. В свою очередь, снижение артериального барорефлекса оказалось связанным с уменьшением ВСР. С другой стороны, не обнаружено уменьшения индекса Вальсальвы, отражающего нарушение эфферентной хронотропной реактивности. Данное обстоятельство косвенно указывает на причину снижения ВСР, заключающуюся в уменьшении барорефлекторных влияний на сердце. Учитывая, что барорефлекторные влияния на сердце проявляют себя в низко- и высокочастотном диапазоне, а ВСР у больных ГБ II ст. также снижена в сверхнизкочастотном диапазоне, то, вероятнее всего, имеет место и центральная модификация нейрогенных регуляторных влияний на миокард. Это, объясняет и меньшую изменчивость ритма сердца в ортостазе, которое сопровождалось бóльшим снижением сердечного выброса в вертикальном положении.

Таким образом, поражение органов-мишеней у больных ГБ сопровождалось значительным вторичным нарушением хронотропной регуляции, затрагивающим как артериальный барорефлекс, так и неспецифическую реактивность сердца, включая реакцию ритма на ортостаз. Полученные данные прямо указывают на афферентную дисфункцию барорефлекса, а также, косвенно, – на центральное ослабление хронотропной реактивности, тогда как признаков дисфункции эфферентной хронотропной реактивности не выявлено.

Сосудистая регуляция у больных ГБ II ст. мало отличалась от регуляции и больных ГБ без поражения органов-мишеней. Вместе с тем, в этой группе отмечается повышение кожно-мышечного кровотока, что, вероятно, является следствием его перераспределения на фоне повышения тонуса и различных вариантов ремоделирования сосудов внутренних органов (Baumbach G.L., Heistad D.D., 1989, Bund S.J., Lee R.M., 2003). Очевидно, что ремоделированию могут подвергаться сосуды различных регионов. Однако кожно-мышечные сосуды, в покое кровоснабжаются на более близком к минимальному значению уровне

(Folkow B., Grimby G., Thuslesius O., 1958, Feihl F., Liaudet L., Levy B.I. et al., 2008). В связи с этим имеются большие резервы к поддержанию постоянного кровотока в условиях повышения перфузионного давления из-за уменьшения просвета сосудов внутренних органов. Таким образом, повышение кожно-мышечного кровотока у больных ГБ с поражением органов-мишеней является не следствием повышения сердечного выброса, который не отличался от этого показателя в группе ГБ I ст., а результатом редукции микроциркуляторного русла жизненно важных органов.

По мере прогрессирования сердечно-сосудистого континуума наблюдается дальнейшее усугубление расстройств автономной регуляции, затрагивающее как хронотропный так и сосудистый компонент. Так, дисфункция артериального барорефлекса не нарастает, тогда как нарушение эфферентного нейрогенного контроля сердца отчетливо прогрессирует. Это проявлялось в постепенно нарастающем снижении индекса Вальсальвы и реакции ЧСС в ранний ортостатический период, не только в сравнении с контрольной группой, но и по сравнению с больными ГБ II ст.

Наиболее значимой была инволюция регуляторных реакций с зон низкого давления – вазомоторного компонента КПБР, который оказался ниже в целом по этой группе. Однако наибольшего снижения этот показатель достигал у пациентов с тяжелой стенокардией и большим количеством сегментов миокарда с нарушенной сократимостью на пике физической нагрузки по данным стресс-ЭХО-КГ.

Кроме того, для больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда характерно наличие ортостатической недостаточности, часто проявляющейся в первые минуты ортостаза, выраженность которой ассоциировалась с распространенностью кардиосклероза по данным стресс-ЭХО-КГ.

При развитии ХСН вероятность развития ортостатической недостаточности нарастает и также тесно ассоциируется с выраженностью постинфарктного кардиосклероза. Кроме того, фактором ортостатической недостаточности у больных ХСН является и ФП, с наличием которой ассоциируется целый ряд расстройств вазомоторной регуляции. У пациентов ХСН нарастает ОПСС и



метабоорефлекс, тогда как реакция на голодовой стресс, наоборот, снижается. Причины выявленных различий сосудистой регуляции у больных с ФП и синусовым ритмом не вполне понятны, но могут быть объяснены значительной вариабельностью сердечного выброса связанной со вторичной активацией симпатической нервной системы, обусловленной сочетанием нарушения диастолической функции и хронотропной регуляции ритма сердца. Вероятно, именно это обстоятельство является решающим в ухудшении прогноза больных ХСН с ФП, не зависящего от тромбоэмболических осложнений (Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. et al., 1998, Nieuwlaat R., Eurlings L.W., Cleland J.G., 2009).

Особенности автономной регуляции у больных с тяжелой ХСН, прежде всего, заключаются в прогрессировании расстройств эфферентной хронотропной регуляции, проявляющейся в дальнейшем снижении индекса Вальсальвы и вариабельности сердечного ритма, а также и хронотропного ответа на ортостаз. Кроме того, у больных ХСН с синусовым ритмом метабоорефлекс оказался ниже, чем во всех группах больных без значимой ХСН, что свидетельствовало о нарушении и эфферентной нейрогенной сосудистой регуляции. Барорефлекторная чувствительность с зон как высокого, так и низкого давления у больных ХСН не отличалась от групп больных ГБ II и III ст. Это объясняется тем, что недостаточность кровообращения ассоциируется с прогрессированием нарушения нейрогенной регуляции эффекторных органов. Вероятно, именно эфферентная дисфункция является фактором, лимитирующим автономную регуляцию у этих больных.

Кроме того, у больных ХСН наблюдались особенности реакции гемодинамики в ответ на пробу с пассивным ортостазом. Так, в этой группе отмечался недостаточный прирост ЧСС, тогда как диастолическое АД, наоборот, не прирастало. При этом у больных ХСН по сравнению с больными ИБС в ортостазе в меньшей степени снижался сердечный выброс и ударный объем, тогда как ОПСС нарастало тоже значительно меньше. Таким образом, несмотря на сопоставимую частоту случаев ортостатической недостаточности в этих группах, ведущие механизмы ее, вероятно, имеют существенные различия. Так, у больных ИБС это,

вероятно, обусловлено нарушением компенсации гемодинамики в ответ на снижение венозного возврата, возможно, из-за нарушения функции КПБР, что влечет снижение сердечного выброса, особенно в первые минуты ортостатического периода. У больных с тяжелой ХСН ортостатическая недостаточность также ассоциируется с нарушением функции КПБР, однако механизмы ее возникновения имеют некоторые особенности. В этой группе не наблюдается значимого снижения сердечного выброса в ортостазе, что, скорее всего, связано с избыточным давлением заполнения полостей сердца из-за повышенного уровня объема циркулирующей плазмы. Характерным для больных ХСН является отсутствие достаточного прироста периферического сосудистого сопротивления. Это может быть обусловлено как избыточным повышением сосудистого тонуса в покое, так и ослаблением эфферентной вазомоторной реактивности, а также снижением реакции артериальных сосудов в ответ на уменьшение венозного возврата.

Автономная дисфункция ассоциируется с выраженностью нарушения профиля артериального давления. Исследование показало, что нарушение автономной регуляции кровообращения значительно затрудняет подбор антигипертензивной терапии, связанных как с вариабельностью АД, так и с резистентностью гипертензии к стандартной терапии. Кроме того, часто выявляется нарушение формы суточного профиля АД, проявляющееся повышением АД в ночные и утренние часы и/или парадоксальным снижением АД днем. Все эти изменения, выявляемые у пациентов, по данным многочисленных исследований, ассоциируются с плохим прогнозом (Sander G.E., Giles T.D., 2011, Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G. et al., 2012, Chatzistamatiou E.I., Moustakas G.N., Veioglanis S. et al., 2012). У больных с нарушением суточного профиля АД были обнаружены нарушение функции артериального и кардиопульмонального барорефлексов, изменение вариабельности ритма и давления, а также ослабление эфферентной регуляции ритма сердца.

Выявленные изменения автономной регуляции являются вторичными по отношению к артериальной гипертензии; причем они усугубляются при поражении органов-мишеней и развитии ассоциированных клинических состояний. В связи с

этим автономная дисфункция кровообращения может являться, с одной стороны, следствием сердечно-сосудистой патологии, а с другой, – способствует прогрессированию расстройств гемодинамики, замыкая один из порочных кругов, приводящих к ускорению сердечно-сосудистого континуума.

Помимо нарушения суточного профиля АД с автономной дисфункцией ассоциируются и жизнеопасные нарушения ритма сердца. Частота и тяжесть желудочковой аритмии как у больных ИБС, так и с тяжелой ХСН были связаны с нарушением хронотропной регуляции сердечного ритма, причем маркерами тяжелой аритмии явились и снижение функции артериального барорефлекса, индекса Вальсальвы и вариабельности ритма сердца. Изменение ВСП у пациентов с ИБС и ХСН, имеющих повышенный риск развития внезапной смерти, согласуется с результатами других исследований (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996), Stein P.K., Domitrovich P.P., Huikuri H.V. et al., 2005, Lorvidhaya P., Addo K., Chodosh A. et al., 2011). Вместе с тем, снижение индекса Вальсальвы как маркера тяжелой аритмии у больных ИБС и ХСН используется редко. Маневр Вальсальвы является стандартным тестом диагностики диабетической автономной нейропатии. Изучению влияния этого показателя на прогноз у больных ИБС и ХСН посвящены лишь единичные работы (Zema M.J., 1985, Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А., 2004). Не встречается работ, в которых снижение индекса Вальсальвы у таких больных связывалось бы с нарушениями ритма. Вместе с тем тест, являясь простым и доступным в исполнении, мог бы использоваться в оценке стратификации риска у этих категорий больных.

Кроме факторов и клинико-патогенетических следствий дисфункции, в настоящем исследовании представлены подходы к ее коррекции на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Было показано, что в условиях нормального контроля липидного профиля развитие барорефлекторной дисфункции менее вероятно, а при достижении оптимальных показателей холестерина липопротеидов низкой плотности может наблюдаться даже некоторый регресс барорефлекторной дисфункции. Ранее аналогичные полученные результаты объяснялись влиянием

статинов на NO-синтазу (Patterson D., Dick J.B., Struthers A.D., 2002, Siński M., Lewandowski J., Ciarka A. et al., 2009), однако, учитывая, что сохранный липидный профиль у пациентов, не получающих регулярную терапию статинами, также ассоциируется с большей чувствительностью артериального барорефлекса, то можно предположить и независимый от влияния на NO-синтазу механизм восстановления барорефлекса. Это подтверждается тем, что барорефлекторная дисфункция ассоциируется и с толщиной комплекса интима-медиа, и с наличием более поздних проявлений ремоделирования артерий в области каротидных синусов. Выявленные в данном исследовании ассоциации согласуются с результатами других работ (Tsekouras N.S., Katsargyris A., Skrapari I., Bastounis E.E., Georgopoulos S., Klonaris C. et al., 2011).

Кроме того, состояние автономного контроля ритма сердца улучшалось у больных при достижении адекватного контроля АД. Вне зависимости от характера медикаментозной терапии улучшение регистрировалось лишь у пациентов с нормализацией профиля АД. После успешно подобранной терапии наблюдался прирост как барорефлекторного контроля, так и вариабельности ритма сердца, а также увеличение общего значения кросс-спектра. Имеется множество работ, в которых наблюдалось улучшение функции автономной регуляции на фоне острой пробы или длительной терапии определенными группами препаратов (Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K. et al., 2001, Guzik P., Wykretowicz A., Krauze T. et al., 2008, Feng Y., Xia H., Santos R.A. et al., 2010, Yuasa F., Kawamura A., Yokoe H. et al., 2011). Особенность настоящего исследования заключается в том, что полученные положительные результаты лечения зависели не от того, к какой группе принадлежал фармакологический препарат, а от выраженности положительного влияния на параметры гемодинамики. Так, основным фактором благоприятного влияния антигипертензивной терапии являлось снижение уровня АД и восстановление его физиологического суточного профиля. Причины улучшения кардиохронотропной регуляции при этом остаются не вполне определенными и требуют дальнейшего изучения, однако основное следствие из полученного результата является очень важным для практического применения. Адекватная

терапия артериальной гипертензии обладает дополнительными преимуществами, размыкая порочный круг прогрессивного увеличения АД, связанного с ухудшением автономного контроля кровообращения, прерывая тем самым сердечно-сосудистый континуум.

Восстановление некоторых функции автономной нервной системы наблюдается не только в результате коррекции медикаментозной терапии. Ранее нами было продемонстрировано, что после реваскуляризации миокарда наблюдается восстановление функции кардиопульмонального барорефлекса (Шляхто Е., Бродская И., Гордеев М. и др., 2004). В настоящем исследовании было выявлено, что эндоваскулярная реваскуляризации способствует также восстановлению некоторых параметров хронотропного нейрогенного контроля. В исследовании (Szwach M., Ambroch-Dorniak K., Sominka D. et al., 2009) была выявлена лишь тенденция к восстановлению артериального барорефлекса в группе больных с поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Вместе с тем, в работе (Tomiyama H., Nishikawa E., Abe M. et al., 2000) было обнаружено, что и ВСР, и артериальный барорефлекс прирастают через 3 месяца после коронарной ангиопластики, однако в большей степени у пациентов с сохранной эластичностью каротидных артерий. Таким образом, у больных ИБС барорефлекторная дисфункция связана и с ишемией миокарда, и с ремоделированием сонных артерий. При этом, регресс барорефлекторной дисфункции связан как с адекватной антигипертензивной, так и с холестеринснижающей терапии.

После трансплантации сердца у пациентов было выявлено, что, несмотря на его полную денервацию и связанную с этим хронотропную дисфункцию, наблюдается постепенное восстановление вазомоторной регуляции, включая реакцию на изменение венозного возврата. Это свидетельствует о потенциальной обратимости нарушений автономной регуляции с зон низкого давления у больных с терминальной ХСН. Вероятно, именно восстановление этих регуляторных механизмов способствует поддержанию кровообращения на достаточном для удовлетворительного состояния уровне и позволяет, несмотря на ригидный ритм,

избегать значительных колебаний артериального давления при изменении положения тела.

Наконец, в настоящем исследовании были изучены предикторы негативного прогноза у больных с тяжелой ХСН. Повышение риска смерти ассоциировалось не только с общеизвестными показателями, такими как чувствительность артериального барорефлекса и вариабельность сердечного ритма (Pieroli M.F., Saricci A., 2007), а также с увеличением периферического кровотока. Причем это не согласовывалось с исследованием, где была установлена обратная зависимость между выживаемостью и периферическим кровотоком. Различия в результатах, вероятно, объясняются тем, что в нашем исследовании этиология ХСН в основном была связана с ГБ, ИБС, тогда как в исследовании Munhoz R.T., Negrao C.E., Barretto A.C. et al., (2009) большинство составили больные с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и болезнью Чагаса. Кроме того, несмотря на более высокие значения периферического кровотока, в группе умерших пациентов метаболический рефлекс был снижен, то есть наблюдалось как ослабление симпатического тонуса в покое, так и уменьшение его прироста в ответ на симпатотонические стимулы. Таким образом, у пациентов с негативным прогнозом наблюдался срыв нейрогенной регуляции сосудов, характеризующийся вторичным снижением симпатической активности, которое сопровождалось увеличением времени изгнания из левого желудочка, что также ассоциировалось с негативным прогнозом.

Таким образом, комплексная оценка автономной регуляции кровообращения, включающая изучение сердечно-сосудистых рефлексов, эфферентной реактивности сердца и сосудов, а также интегральных реакций, позволяет достаточно полно охарактеризовать состояние автономной регуляции. Каждый этап сердечно-сосудистого континуума характеризуется присоединением более или менее специфических вариантов автономной дисфункции кровообращения, которые, с одной стороны, могут способствовать прогрессированию заболевания, а с другой, – объясняют особенности его клинической картины и оказывают влияние на прогноз. Многие изменения автономной регуляции кровообращения

частично обратимы и могут быть уменьшены в результате применения терапевтических и хирургических методов лечения, успех которых во многом зависит от своевременного их использования. Внимательный подход к изучению функционального состояния нейрогенной регуляции кровообращения и своевременная диагностика нарушений автономного контроля позволяет опираться на преимущества профилактического подхода в лечении заболевания и не только улучшить состояние больного, но и предотвратить развитие событий по неблагоприятному сценарию.

## ВЫВОДЫ

1. С возрастном наблюдается неспецифическое снижение симпатовагальной 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 симпато-вагального 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.<sup>2</sup>, 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 сокращений

- HF – высокочастотный компонент
- Hf norm – нормализованный высокочастотный компонент
- LF – низкочастотный компонент
- Lf norm – нормализованный низкочастотный компонент
- LF/HF – симпатовагальный индекс
- TP – общая вариабельность
- VLF – свехнизкочастотный компонент
- 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 диастолического АД в ходе динамометрической пробы
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВ – индекс Вальсальвы
- ИМ – инфаркт миокарда
- КА – комплаентность артерий
- КПБР – кардиопульмональный барорефлекс
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- МСНА – мышечной симпатической нервной активности
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПСС – общее периферическое сопротивление
- ОСК – объемная скорость кровотока в верхней трети предплечья
- отн. ед. – относительные единицы

ОХ – общий холестерин

РААС – ренин ангиотензин альдостероновая система

САС – симпатоадреналовая система

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицериды

УО – ударный объем

ф. кл. – функциональный класс

ХВК – холодовая вазоконстрикция сосудов предплечья

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамкин, Д. В. Сердечно-сосудистые рефлекторные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания / Д. В. Абрамкин, И. С. Явелов, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 37-47.
2. Алмазов, В. А. Барорефлекторные механизмы регуляции кровообращения при гипертонической болезни / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто // Кардиология. – 1987. – № 8. – С. 101-107.
3. Беленков, Ю. Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 7-11.
4. Бобылева, М. В. Барорецепторная регуляция кровообращения у лиц пожилого возраста с нормальным и повышенным уровнем артериального давления : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.13 / Бобылева Марина Владиславовна. – Владивосток, 2009. – 21 с.
5. Бродская, И. С. Реваскуляризация миокарда и аневризмэктомия в профилактике и лечении сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца высокой степени риска : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Бродская Инна Семеновна. – СПб., 2004. – 31 с.
6. Вальдман, А. В. Барорецепторные рефлексы / А. В. Вальдман, В. А. Алмазов, В. А. Цырлин. – Л. : Наука, 1988. – 140 с.
7. Восстановление кардиопульмонального барорефлекса у больных ИБС с жизнеспособным дисфункцирующим миокардом после операции аортокоронарного шунтирования / Е. В. Шляхто, И. С. Бродская, М. Л. Гордеев (и др.) // Врач. – 2004. – № 10. – С. 34-38.
8. Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. В 3 частях. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – ФГУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Росздрава". – М., 2008. – 120 с.



9. Зверев, Д. А. Барорефлекторная регуляция кровообращения в условиях острой и хронической ишемии миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Зверев Дмитрий Анатольевич. – СПб., 2003. – 15 с.
10. Зверев, О. Г. Барорефлекторная регуляция кровообращения при дисфункции левого желудочка на этапах формирования сердечной недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Зверев Олег Георгиевич. – СПб., 2001. – 34 с.
11. Калиниченко, А. Н. Компьютерные методы автоматического анализа ЭКГ в системах кардиологического наблюдения : автореф. дис. ... д-ра техн. наук : 05.11.17 / Калиниченко Александр Николаевич. – СПб., 2008. – 32 с.
12. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007. – Т. 6, № 6. Приложение 3, под ред. чл.-корр. РАМН Кухарчук В.В. (Москва).
13. Катинас, Г. С. Выявление профиля несинусоидальных колебаний / Г. С. Катинас // Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины : матер. междунар. симп., посв. 80-летию Н. А. Агаджаняна (Москва, 14-16 мая 2998 г.). – М. : Росс. Университет дружбы народов, 2008. – С. 141-143.
14. Катинас, Г. С. ППП «Форм» / Г. С. Катинас, О. А. Пупышева, Д. Э. Коржевский // В. П. Карп, Г. С. Катинас. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине. – СПб. : Восточная корона, 1997. – С. 95.
15. Ноздрачев, А. Д. Физиология вегетативной нервной системы / А. Д. Ноздрачев. – Л. : Медицина, 1983. – 296 с.
16. Орлов, В. В. Методы исследования периферического кровообращения у человека / В. В. Орлов // Современные проблемы физиологии кровообращения. – Рига, 1975. – С. 144-156.
17. Осипова, О. А. Нейрогуморальные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом при длительном медикаментозном лечении и реваскуляризации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Осипова Ольга Александровна. – М., 2013. – 46 с.

18. Оценка спонтанного артериального барорефлекса методом совместного анализа показателей кратковременной изменчивости артериального давления и сердечного ритма / М. И. Богачев, О. В. Мамонтов, А. О. Конради (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 69-75.
19. Прохоров, А. М. Большая физическая энциклопедия; в 5-ти томах / А. М. Прохоров. – М. : Советская энциклопедия, 1988. – Т. 1. – 704 с.; Т. 2. – 704 с.; Т. 3. – 672 с.; Т. 4. – 704 с.; Т. 5. – 691 с.
20. Скардс, Я. В. Гибкий онкометр для определения объема кровотока предплечья и голени методом венозной окклюзионной плетизмографии / Я. В. Скардс, А. Я. Витолс // Физиол. журн. СССР. – 1974. – Т. 10. – С. 16-18.
21. Физиология человека : учебник для студентов медицинских институтов / Е. Б. Бабский, Г. И. Косицкий, Б. И. Ходоров (и др.); 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1985. – 544 с.
22. Фолков, Б. Кровообращение / Б. Фолков, Э. Нил. – М. : Медицина, 1976. – 464 с.
23. Шапкова. Е. А. Состояние автономной регуляции системы кровообращения у больных сахарным диабетом I типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Шапкова Евгения Александровна. – СПб., 2009. – 23 с.
24. Шляхто, Е. В. Барорефлекторный механизм регуляции центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при гипотензивной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Шляхто Евгений Владимирович. – Л., 1983. – 16 с.
25. Шляхто, Е. В. Нейрогенные механизмы патогенеза гипертонической болезни и их участие в гипотензивном действии ряда антигипертензивных препаратов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Шляхто Евгений Владимирович. – Л., 1991. – 48 с.
26. A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients / J. R. Jansen, J. J. Schreuder, J. P. Mulier (et al.) // Br. J. Anaesth. – 2001. – Vol. 87, № 2. – P. 212-222.

27. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population / M. J. Young, A. J. Boulton, A. F. MacLeod (et al.) // *Diabetologia*. – 1993. – Vol. 36, № 2. – P. 150-154.
28. A polymorphism in the endothelin-A receptor gene is linked to baroreflex sensitivity / O. Ormezzano, O. Poirier, J. M. Mallion (et al.) // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, № 11. – P. 2019-2026.
29. A review of orthostatic blood pressure regulation and its association with mood and cognition / L. C. Perlmuter, G. Sarda, V. Casavant (et al.) // *Clin. Auton. Res.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 99-107.
30. Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension / N. Iwase, S. Takata, H. Okuwa (et al.) (et al.) // *J. Hypertens. Suppl.* – 1984 – Vol. 2, № 3. – P. 409-411.
31. Abnormal blood pressure responses during exercise in hypertrophic cardiomyopathy / M. P. Frenneaux, P. J. Counihan. A. C. Caforio (et al.) // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82, № 6. – P. 1995-2002.
32. Abnormal cardiopulmonary baroreflexes in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension / H. Ookuwa, S. Takata, J. Ogawa, N. Iwase (et al.) // *J. Clin. Hypertens.* – 1987. – Vol. 3, № 4. – P. 596-604.
33. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects / M. U. Rondon, M. C. Laterza, L. D. de Matos (et al.) // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19, № 9. – P. 951-957.
34. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling / D. H. Streeten, G. H. Anderson Jr., R. Richardson (et al.) // *J. Lab. Clin. Med.* – 1988. – Vol. 111, № 3. – P. 326-335.
35. Activity of in vivo atrial and ventricular neurones in chronically decentralized canine hearts / J. L. Ardell, C. K. Butler, F. M. Smith (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260, № 3, Pt. 2. – P. H713-H721.
36. Add-on therapy with a nighttime dose of doxazosin in patients with uncontrolled hypertension: effects on autonomic modulation of the cardiovascular system

/ P. Guzik, A. Wykretowicz, T. Krauze (et al.) // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 443-453.

37. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart / D. M. Kaye, J. Lefkovits, G. L. Jennings (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26, № 5. – P. 1257-1263.

38. Albarwani, S. Prehypertension: Underlying pathology and therapeutic options / S. Albarwani, S. Al-Siyabi, M. O. Tanira // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6, № 8. – P. 728-743.

39. Allen, J. B. Short term spectral analysis., synthesis, and modification by discrete Fourier transform / J. B. Allen // *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, Signal Processing.* – 1977. – Vol. ASSP-25. – P. 235-238.

40. Altered autonomic cardiac control in hypertrophic cardiomyopathy. Role of outflow tract obstruction and myocardial hypertrophy / U. Limdruno, G. Strata, R. Zucchi (et al.) // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 146-153.

41. Analysis of blood pressure–heart rate feedback regulation under non-stationary conditions: beyond baroreflex sensitivity / M. I. Bogachev, O. V. Mamontov, A. O. Konradi (et al.) // *Physiol. Meas.* – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 631-645.

42. Angiotensin AT1 receptors in paraventricular nucleus contribute to sympathetic activation and enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in renovascular hypertensive rats / A. D. Chen, S. J. Zhang, N. Yuan (et al.) // *Exp. Physiol.* – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 94-103.

43. Angiotensin-converting enzyme 2: a new target for neurogenic hypertension / Y. Feng, H. Xia, R. A. Santos (et al.) // *Exp. Physiol.* – 2010. – Vol. 95, № 5. – P. 601-606.

44. Armour, J. A. Instant-to-instant reflex cardiac regulation / J. A. Armour // *Cardiology.* – 1976. – Vol. 61, №. – P. 309-328.

45. Armour J.A. Peripheral autonomic neuronal interactions in cardiac regulation / J. A. Armour // J. A. Armour, J. L. Ardell (eds.). – New York : Oxford University Press, 1994. – P. 219-244.

46. Armour, J. A. Cardiac effects of electrically induced intrathoracic autonomic reflexes / J. A. Armour // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 66, № 6. – P. 714-720.
47. Armour, J. A. Activity of in vivo canine ventricular neurons J. A. Armour, D. A. Hopkins // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258, № 2, Pt. 2. – P. H326-H336.
48. Armour, J. A. Anatomy and function of the intrathoracic neurons regulating the mammalian heart / J. A. Armour // I. H. Zucker, J. P. Gilmore (eds.). *Reflex Control of the Circulation.* – Boca Raton : CRC Press, 1991. – P. 1-37.
49. Armour, J. A. Comparative effects of endothelin and neurotensin on intrinsic cardiac neurons in situ / J. A. Armour // *Peptides.* – 1996. – Vol. 17, № 6. – P. 1047-1052.
50. Assessing autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy / M. I. Bittencourt, P. R. B. Barbosa, C. D. Neto (et al.) // *Arq. Brasil. Cardiol.* – 2005. – Vol. 85, № 6. – P. 388-96.
51. Assessment of cardiopulmonary baroreflex function in hypertensive and normotensive subjects with or without hypertensive relatives / M. Ueda, G. Nomura, H. Shibata (et al.) // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* – 1989. – Vol. 15. – P. 89-92.
52. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension / M. Siński, J. Lewandowski, A. Ciarka (et al.) // *Kardiol. Pol.* – 2009. – Vol. 67, № 6. – P. 613-620.
53. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice : reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / R. Nieuwlaat, L. W. Eurlings, J. G. Cleland (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 18. – P. 1690-1698.
54. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction* / D. L. Dries, D. V. Exner, B. J. Gersh (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32, № 3. – P. 695-703.

55. Attenuated respiratory modulation of chemoreflex-mediated sympathoexcitation in patients with chronic heart failure / H. Ueno, H. Asanoi, K. Yamada (et al.) // *J. Card. Fail.* – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 236-243.
56. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive sleep apnoea in human heart failure / T. D. Bradley, R. Tkacova, M. J. Hall (et al.) // *Clin. Sci.* – 2003. – Vol. 104, № 3. – P. 231-238.
57. Autonomic and hemodynamic origins of pre-hypertension: central role of heredity / J. T. Davis, F. Rao, D. Naqshbandi (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, № 24. – P. 2206-2216.
58. Autonomic dysfunction assessed by EZSCAN and subclinical atherosclerosisEZSCAN / J. Sun, Y. Zhang, B. Xu (et al.) // *J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 409-416.
59. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender / K. Sevre, J. D. Lefrandt, G. Nordby (et al.) // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37, № 6. – P. 1351-1356.
60. Barkai, L. Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus / L. Barkai, L. Madácsy // *Arch. Dis. Child.* – 1995. – Vol. – Vol. 73, № 6. – P. 515-518.
61. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with arterial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients / F. Michas, E. Manios, K. Stamatelopoulos (et al.) // *Blood Press. Monit.* – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 155-159.
62. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea / K. Narkiewicz, C. A. Pesek, M. Kato (et al.) // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 1039-1043.
63. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension / H.J. Timmers, W. Wieling, J. M. Karemaker (et al.) // *Neth. J. Med.* – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 151-155.
64. Baroreflex function and pressor responsiveness in normotensive young subjects with a family history of hypertension / S. Takata, N. Iwase, H. Okuwa (et al.) // *Jpn. Circ. J.* – 1985. – Vol. 49, № 9. – P. 990-996.

65. Baroreflex sensitivity and A1166C polymorphism in AT1 receptor gene / M. Jíra, E. Závodná, N. Honzík (et al.) // *Physiol. Res.* – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 517-28.
66. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure / K. J. Osterziel, D. Hänlein, R. Willenbrock (et al.) // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol. 73, № 6. – P. 517-522.
67. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Investigators) / La Rovere M.T., Bigger J.T Jr., Marcus F.I. (et al.) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351, № 9101. – P. 478-484.
68. Baroreflex sensitivity and variants of the renin angiotensin system genes / A. Ylitalo, K. E. Airaksinen, A. Hautanen (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 194-200.
69. Baumbach, G. L. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension / G. L. Baumbach, D. D. Heistad // *Hypertension.* – 1989. – Vol. 13, № 6, Pt. 2. – P. 968-972.
70. Becton, L. J. Hypertension and obesity: epidemiology, mechanisms and clinical approach / L. J. Becton, I. F. Shatat, J. T. Flynn // *Indian J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 79, № 8. – P. 1056-1061.
71. Bergland, G. D. A guided tour of the fast Fourier transform / G. D. Bergland // *IEEE Spectrum.* – 1969. – Vol. 6, №. – P. 41-52.
72. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: the EURODIAB IDDM Complications Study / P. Kempler, S. Tesfaye, N. Chaturvedi (et al.) // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2001. – Vol. 109, № 3. – P. 215-222.
73. Boutcher, Y. N. Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension / Y. N. Boutcher, Y. J. Park, S. H. Boutcher // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107, № 6. – P. 653-658.
74. Box, G. E. P. Time Series Analysis: Forecasting and Control / G. E. P. Box, G. M. Jenkins. – San Francisco : Holden-Day, 1970. – 537 p.

75. Bradycardia and hypotension following reperfusion with streptokinase (Bezold-Jarisch reflex: a sign of coronary thrombolysis and myocardial salvage) / G. Koren, A. T. Weiss, Y. Ben-David (et al.) // *Am. Heart J.* – 1986. – Vol. 112, № 3. – P. 468-471.
76. Brook, R. D. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk / R. D. Brook, S. Julius // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13, № 6, Pt. 2. – P. 112S0-122S.
77. Brooks, V. L. Pressure to change? Re-evaluating the role of baroreceptors in the long-term control of arterial pressure / V. L. Brooks, A. F. Sved // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 4. – P. R815-R818.
78. Bund, S. J. Arterial structural changes in hypertension: a consideration of methodology, terminology and functional consequence / S. J. Bund, R. M. Lee // *J. Vasc. Res.* – 2003. – Vol. 40, № 6. – P. 547-557.
79. Burn, J. H. Enzyme at sympathetic nerve endings / J. H. Burn // *Br. Med. J.* – 1952. – Vol. 1, № 4762. – P. 784-786.
80. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients / G. Jermendy, L. Tóth, P. Vörös (et al.) // *Acta Cardiol.* – 1991. – Vol. 46, № 2. – P. 189-200.
81. Cardiac repolarization and autonomic regulation during short-term cold exposure in hypertensive men: an experimental study / H. Hintsala, T. V. Kenttä, M. Tulppo (et al.) // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 7. – e99973.
82. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes : clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman (et al.) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. – Vol. 27. – P. 639-653.
83. Cardiovagal autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents / Z. Lénárd, P. Studinger, B. Mersich (et al.) // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 565, Pt. 3. – P. 1031-1038.
84. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio in type 1 diabetes. Incidence and predictors) / P. Stella, D. Ellis, R. E. Maser (et al.) // *J. Diabetes Complications.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 1-6.



85. Cardiovascular reflex tests. Assessment of age-adjusted normal range / G. Vita, P. Princi, R. Calabro (et al.) // *J. Neurol. Sci.* – 1986. – Vol. 75, № 3. – P. 263-274.
86. Cardiovascular risk factors predicting the development of distal symmetrical polyneuropathy in people with type 1 diabetes : A 9-year follow-up study / L. Sibal, H. N. Law, J. Gebbie (et al.) // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1084. – P. 304-318.
87. Carotid arterial distensibility is an important determinant of improvement in autonomic balance after successful coronary angioplasty / H. Tomiyama, E. Nishikawa, M. Abe (et al.) // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18, № 11. – P. 1621-1628.
88. Cast investigators traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction / P. K. Stein, P. Domitrovich, H. V. Huikuri (et al.) // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 13-20.
89. Chao, C. Y. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration / C. Y. Chao, G. L. Cheing // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 25, № 7. – P. 604-614.
90. Charkoudian, N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans / N. Charkoudian // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2010. – Vol. 109, № 4. – P. 1221-1228.
91. Chemoreflex and metaboreflex responses to static hypoxic exercise in aging humans / A. Houssiere, B. Najem, A. Pathak (et al.) // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 305-312.
92. Chen, X. Effects of forearm venous occlusion on peroneal muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects / X. Chen, M. A. Rahman, J. S. Floras // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76, № 3. – P. 212–214.
93. Chree, C. Recurrence phenomena in terrestrial magnetism / C. Chree, J. M. Stagg // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Series, Ser A.* – 1928. – Vol. 227. – P. 21-62.
94. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias / A. Giannoni, M. Emdin, R. Poletti (et al.) // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2008. – Vol. 114, № 7. – P. 489-497.

95. Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex sensitivity / G. D. Pinna, M. T. La Rovere, R. Maestri (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, № 18. – P. 1522-1529.
96. Comparison of left internal mammary artery diameter before and after left stellate ganglion block / D. Gopal, N. G. Singh, A. M. Jagadeesh (et al.) // *Ann. Card. Anaesth.* – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 238-242.
97. Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure / C. F. Notarius, J. Spaak, B. L. Morris (et al.) // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 470-475.
98. Comparison the effects of recanalisation of chronic total occlusion of the right and left coronary arteries on the autonomic nervous system function / M. Szwoch, K. Ambroch-Dorniak, D. Sominka (et al.) // *Kardiol. Pol.* – 2009. – Vol. 67, № 5. – P. 467-474.
99. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model / K. H. Wesseling, J. R. C. Jansen, J. J. Settels (et al.) // *J. Appl. Physiol.* – 1993. – Vol. 74, № 5. – P. 2566-2573.
100. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea and heart failure / R. Tkacova, H. R. Dajani, F. Rankin (et al.) // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18, № 9. – P. 1257-1262.
101. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback: Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability / S. M. Horner, C. F. Murphy, B. Coen (et al.) // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, № 7. – P. 1762-1767.
102. (Correlation between cardiac autonomic activity and compromise of left ventricular function in dilated cardiomyopathy) / J. Hoffmann, W. Grimm, V. Menz, Maisch B. // *Z. Kardiol.* – 2000. – Bd. 89, № 2. – S. 84-92.
103. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension : prognostic implications / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Mazzotta (et al.) // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, № 1. – P. 34-42.

104. DiBona, G. F. Recent advances in hypertension. Sympathetic nervous system and hypertension / G. F. DiBona // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 3. – P. 556-560.
105. Differential selectivity of cardiac neurones in separate intrathoracic ganglia / J. A. Armour, K. Collier, G. Kimber (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, № 4, Pt. 2. – P. R939-R949.
106. Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension / E. Lambert, N. Straznicky, M. Schlaich (et al.) // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50, № 5. – P. 862-868.
107. Dipla, K. Blood pressure control at rest and during exercise in obese children and adults / K. Dipla, G. P. Nassis, I. S. Vrabas // *J. Obes.* 2012. – 2012: 147385.
108. Dissociation between neural and vascular responses to sympathetic stimulation: contribution of local adrenergic receptor function / G. Jacob, F. Costa, J. Shannon (et al.) // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35, № 1, Pt. 1. – P. 76-81.
109. Distinct epicardial activation patterns of idioventricular rhythms and sympathetically-induced ventricular tachycardias in dogs with atrioventricular block / R. Cardinal, B. J. Scherlag, M. Vermeulen (et al.) // *PACE*. – 1992. – Vol. 15, № 9. – P. 1300-1316.
110. Diuretics for heart failure / R. Faris, M. D. Flather, H. Purcell (et al.) // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. CD003838.
111. Dohn K., Gravenhorst J.S., Jarlov N.V. Volume recorder usable during functional states // *Rep. Steno. Hosp.* – 1956. – Vol. 6, №. – P. 147-168.
112. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121, № 4, Pt. 1. – P. 1244-1262.
113. Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension / L.R. Davrath, Y. Goren, I. Pinhas (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 4. – P. H1697-H1704.

114. Effect of adenosine receptor blockade with caffeine on sympathetic response to handgrip exercise in heart failure / C. F. Notarius, D. J. Atchison, G. A. Rongen (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 281, №. – P. 1312-1318.
115. Effect of atorvastatin on baroreflex sensitivity in subjects with type 2 diabetes and dyslipidaemia / P. Grigoropoulou, I. Eleftheriadou, C. Zoupas (et al.) // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 26-33.
116. Effect of simvastatin in the autonomic system is dependent on the increased gain/sensitivity of the baroreceptors / E. D. Moreira, C. T. Mostarda, I. C. Moraes-Silva (et al.) // *Physiol. Rep.* – 2013. – Vol. 1, № 3. – P. e00045.
117. Effects of exercise training on SFO-mediated sympathoexcitation during chronic heart failure / Llewellyn T.L., Sharma N.M., Zheng H. (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 1. – P. H121-H131.
118. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity / D. W. Ferguson, W. J. Berg, P. J. Roach (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69, № 5. – P. 523-531.
119. Effects of transient coronary artery occlusion on canine intrinsic cardiac neuronal activity / M. H. Huang, J. L. Ardell, B. Hanna (et al.) // *Integr. Physiol. Behav. Sci.* – 1993. – Vol. 28, №. – P. 5-21.
120. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on autonomic nervous system function / D. Erdogan, E. Gonul, A. Icli (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 151, № 1. – P. 50-53.
121. Electrophysiological-anatomical correlates of ATP-triggered vagal reflex in the dog. IV. Role of LV vagal afferents / G. Katchanov, J. Xu, A. Clay (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272, № 4, Pt. 2. – P. H1898-H1903.
122. Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure / M. E. Dibner-Dunlap, M. L. Smith, T. Kinugawa (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27, № 2. – P. 358-364.
123. Enhanced open-loop but not closed-loop cardiac baroreflex sensitivity during orthostatic stress in humans / T. Akimoto, J. Sugawara, D. Ichikawa (et al.) // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. 1591-1598.

124. Evaluating the form of nonsinusoidal variations / G. S. Katinas, M. V. Dementyev, Halberg F. (et al.) // *World Heart J.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 135-149.
125. Evidence against elevated sympathetic vasoconstrictor activity in borderline hypertension / H. P. Schobel, K. Heusser, R. E. Schmieder (et al.) // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9, № 9. – P. 1581-1587.
126. Ewing, D. J. Mortality in diabetic autonomic neuropathy / D. J. Ewing, I. W. Campbell, B. F. Clarke // *Lancet.* – 1976. – Vol. 1, № 7960. – P. 601-603.
127. Ewing, D. J. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy / D. J. Ewing // *Clin. Sci. Mol. Med.* – 1978. – Vol. 55, № 4. – P. 321-327.
128. Ewing, D. J. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications / D. J. Ewing, I. W. Campbell, B. F. Clarke // *Ann. Intern. Med.* – 1980. – Vol. 92, № 2, Pt. 2. – P. 308-311.
129. Ewing, D. J. The natural history of diabetic autonomic neuropathy / D. J. Ewing, I. W. Campbell, B. F. Clarke // *Q. J. Med.* – 1980. – Vol. 49, № 193. – P. 95-108.
130. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes / S. L. Wang, J. Head, L. Stevens (et al.) // *Diabetes Care.* – 1996. – Vol. 19, № 4. – P. 305-312.
131. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans / A. Xie, J. B. Skatrud, D. S. Puleo (et al.) // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91, № 4. – P. 1555-1562.
132. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients / P. Valensi, J. P. Huard, C. Giroux (et al.) // *J. Diabetes Complications.* – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 180-187.
133. Failure of atrial natriuretic factor to increase with saline load in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure / M. Volpe, C. Tritto, N. De Luca (et al.) // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88, № 5. – P. 1481-1489.
134. Felker, G. M. The Valsalva maneuver: a bedside «biomarker» for heart failure / G. M. Felker, P. S. Cuculich, M. Gheorghide // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, № 2. – P. 117-122.

135. Floras, J. S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure / J. S. Floras // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22, № 4, Pt. A. – P. 72A-84A.
136. Floras, J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model / J. S. Floras // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 375-385.
137. Folkow, B. Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance / B. Folkow, G. Grimby, O. Thuslesius // *Acta Physiol. Scand.* – 1958. – Vol. 44, № 3-4. – P. 255-272.
138. Freet, C. S. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia / C. S. Freet, J. F. Stoner, X. Tang // *Auton. Neurosci.* – 2013. – Vol. 174, № 1-2. – P. 8-14.
139. Gautschi, B. Autonomic function tests as related to age and gender in normal man / B. Gautschi, P. Weidmann, M. P. Gnädinger // *Klin. Wochenschr.* – 1986. – Vol. 64, № 11. – P. 499-505.
140. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy / D. A. Greene, M. J. Stevens, I. Obrosova (et al.) // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 375, № 1-3. – P. 217-223.
141. Goldstein, D. S. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review / D. S. Goldstein // *Hypertension.* – 1983. – Vol. 5, № 1. – P. 86-99.
142. Goldstein, D. S. Sympathetic nervous system physiology and pathophysiology in coping with the environment / D. S. Goldstein, G. Eisenhofer // *Handbook of Physiology: Coping with the Environment: Neural and Endocrine Mechanisms* / B. S. McEwen (ed.), – New York : Oxford University Press, 2001. – P. 21-43.
143. Grassi, G. The «neuroadrenergic hypothesis» in hypertension: current evidence / G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano // *Exp. Physiol.* – 2010. – Vol. 95, № 5. – P. 581-586.
144. Guimaraes, S. Vascular adrenoceptors: an update / S. Guimaraes, D. Moura // *Pharmacol. Rev.* – 2001. – Vol. 53, № 2. – P. 319-356.

145. Guyenet, P. G. The sympathetic control of blood pressure / P. G. Guyenet // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 7, № 5. – P. 335-346.
146. Hales, S. *Statistical Essays: Containing Haemastaticks* / S. Hales. – London : Innys., Manby and Woodward. – 1733:2.
147. Heart rate variability measured early in patients with evolving acute coronary syndrome and 1-year outcomes of rehospitalization and mortality / P. R. Harris, P. K. Stein, G. L. Fung (et al.) // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 451-464.
148. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043-1065.
149. Heesch, C. M. Reflexes that control cardiovascular function / C. M. Heesch // *Adv. Physiol.* – 1999. – Vol. 277, № 6. – P. 234-243.
150. Honzíkuvá, N. Baroreflex sensitivity and essential hypertension in adolescents / N. Honzíkuvá, B. Fišer // *Physiol. Res.* – 2009. – Vol. 58, № 5. – P. 605-612.
151. Horackova, M. Angiotensin II modifies cardiomyocyte function via extracardiac and intracardiac neurones: in situ and in vivo studies / M. Horackova, J. A. Armour // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272, № 3. Pt. 2. – P. R766-R775.
152. Huang, M. H. Ventricular arrhythmias induced by chemically modified intrinsic cardiac neurones / M. H. Huang, S. G. Wolf, J. A. Armour // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28, №. – P. 636-642.
153. Huang, B. S. The brain renin-angiotensin-aldosterone system: a major mechanism for sympathetic hyperactivity and left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction / B. S. Huang, F. H. Leenen // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 81-88.
154. Huang, B. S. Mineralocorticoid actions in the brain and hypertension / B. S. Huang, F. H. Leenen // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 214-220.
155. Huidobro-Toro, J. P. Sympathetic co-transmission: the coordinated action of ATP and noradrenaline and their modulation by neuropeptide Y in human vascular

neuroeffector junctions / J. P. Huidobro-Toro, M. V. Donoso // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 500, №. – P. 27-35. Hypertension and microvascular remodeling / F. Feihl, L. Liaudet, B. I. Levy (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 78, № 2. – P. 274-285.

156. Hypertensive left ventricular hypertrophy: a mechanistic approach to optimizing regression assessed by cardiovascular magnetic resonance / J. Burns, S. G. Ball, G. Worthy (et al.) // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 10. – P. 2039-2046.

157. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive / J. P. Greenwood, E. M. Scott, J. B. Stoker (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 1711-1717.

158. In vivo transfection of manganese superoxide dismutase gene or nuclear factor  $\kappa$ B shRNA in nodose ganglia improves aortic baroreceptor function in heart failure rats / Zhang D., Liu J., Tu H. (et al.) // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 88-95.

159. Interactive influences of ethnicity, endothelin-1 gene, and everyday discrimination upon nocturnal ambulatory blood pressure / M. J. Gregoski, S. G. Buxbaum, G. Kapuku (et al.) // *Ann. Behav. Med.* – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 377-386.

160. Modulation of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity by muscle metaboreflex in humans / M. Ichinose, M. Saito, H. Wada (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, № 2. – P. H701-H707.

161. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension / Y. Yamada, E. Miyajima, O. Tochikubo (et al.) // *J. Hypertens. Suppl.* – 1988. – Vol. 6, № 4. – P. 525-528.

162. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability / D. Lucini, G. S. Mela, A. Malliani (et al.) // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 21. – P. 2673-2679.

163. Impairment of cardiopulmonary receptor sensitivity in the early phase of heart failure / P. A. Modesti, G. Polidori, I. Bertolozzi (et al.) // *Heart.* – 2004. – Vol. 90, № 1. – P. 30-36.



164. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure / Kumagai H., Oshima N., Matsuura T. (et al.) // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 132-141.
165. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk) / A. Bauer, P. Barthel, R. Schneider (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 576-583.
166. Increased aortic pulse wave velocity is associated with the presence of angiographic coronary artery disease in overweight and obese patients / A. Bechlioulis, K. Vakalis, K. K. Naka (et al.) // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 265-270.
167. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure / B. Rundqvist, M. Elam, Y. Bergman-Sverrisdottir (et al.) // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 1. – P. 169-175.
168. Increased cardiac sympathetic nerve activity in heart failure is not due to desensitization of the arterial baroreflex / A. M. Watson, S. G. Hood, R. Ramchandra (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 1. – P. H798-H804.
169. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents / H. F. Lopes, F. M. Consolim-Colombo, J. A. Barreto-Filho (et al.) // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008. – Vol. 41, № 10. – P. 849-853.
170. Influence of age, body mass index, and blood pressure on the carotid intima-media thickness in normotensive and hypertensive patients / Honzíkóvá N., Labrová R., Fišer B. (et al.) // *Biomed. Tech.* – 2006. – Vol. 51, № 4. – P. 159-162.
171. Influence of cardiopulmonary reflex on the sympathetic activity during myocardial infarction / E. M. Krieger, J. E. Lacerda, F. M. Consolim-Colombo (et al.) // *Auton. Neurosci.* – 2007. – Vol. 133, № 2. – P. 128-135.
172. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension / T. Lohmeier, T. Dwyer, D. Hildebrandt (et al.) // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1194-1200.

173. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure / K. Usui, T. D. Bradley, J. Spaak (et al.) // *J. Am. Coll. Card.* – 2005. – Vol. 45, № 12. – P. 2008-2011.
174. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test / D. M. Gilligan, P. Nihoyannopoulos, W. L. Chan (et al.) // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, № 6. – P. 2140-2148.
175. Ischemic versus idiopathic cardiomyopathy: differing neurohumoral profiles despite comparable peak oxygen uptake / M. C. Deng, B. Brisse, M. Erren (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 61, № 3. – P. 261-268.
176. Janes, R. D. Functional integrity of intrinsic cardiac nerves located over an acute transmural myocardial infarction / R. D. Janes, D. E. Johnstone, J. A. Armour // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 65, № 1. – P. 64-69.
177. Johnson, J. M. Thermoregulatory and thermal control in the human cutaneous circulation / J. M. Johnson, D. L. Kellogg Jr. // *Front. Biosci. (School ed).* – 2010. – Vol. 2. – P. 825-853.
178. Julien, C. The enigma of Mayer waves: Facts and models / C. Julien // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 12-21.
179. Julius, S. Abnormalities of autonomic nervous control in human hypertension / S. Julius // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1994. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 11-20.
180. Julius, S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension / S. Julius, S. Majahalme // *Ann. Med.* – 2000. – Vol. 32, № 5. – P. 365-370.
181. Jung, C. H. Response: association between cardiac autonomic neuropathy, diabetic retinopathy and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / C. H. Jung, J. O. Mok // *Endocrinol. Metab (Seoul)* . – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 103-104.
182. Junqueira, L. F. Jr. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver / L. F. Junqueira Jr. // *Adv. Physiol. Educ.* – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 100-106.
183. Novel effect of mineralocorticoid receptor antagonism to reduce proinflammatory cytokines and hypothalamic activation in rats with ischemia-induced

heart failure / Y. M. Kang, Z. H. Zhang, R. F. Johnson (et al.) // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99, № 7. – P. 758-766.

184. Kappagoda, C. T. The rapidly adapting receptors in mammalian airways and their responses to changes in extravascular fluid volume / C. T. Kappagoda, K. Ravi // *Exp. Physiol.* – 2006. – Vol. 91, № 4. – P. 647-654.

185. Kay, S. M. *Modern Spectral Estimation: Theory and Application* / S. M. Kay Englewood Cliffs. : Prentice Hall, 1988. – 539 p.

186. Kinsella, S. M. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex / S. M. Kinsella, J. P. Tuckey // *Br. J. Anaesth.* – 2001. – Vol. 86, № 6. – P. 859-868.

187. Koeppen, B. M. *Berne and Levy Physiology* / B. M. Koeppen, B. A. Stanton; 6th ed. – St. Louis : Mosby, 2010. – 848 p.

188. Kuschnir, E. The left ventricle and hemodynamic patterns in essential hypertension / E. Kuschnir // *Regul. Pept.* – 2005. – Vol. 128, № 3. – P. 221-225.

189. La Rovere, M. T. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications / M. T. La Rovere, G. D. Pinna, G. Raczak // *Ann. Noninvasive ElectroCardiol.* – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 191-207.

190. Lambert, E. A. Reduced sympathoneural responses to the cold pressor test in individuals with essential hypertension and in those genetically predisposed to hypertension. No support for the «pressor reactor» hypothesis of hypertension development / E. A. Lambert, M. P. Schlaich // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 10. – P. 863-868.

191. Leenen, F. H. Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure / F. H. Leenen // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101, № 3. – P. 221-223.

192. Left ventricular ejection time on echocardiography predicts long-term mortality in light chain amyloidosis / R. Migrino, R. Mareedu, D. Eastwood, M. (et al.) // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 12. – P. 1396-1402.

193. Long-term stability of heart rate variability in chronic stable angina pectoris., and the impact of an acute myocardial infarction / I. Björkander, L. Forslund, M. Ericson (et al.) // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 201-208.

194. Ma, R. Chronic central infusion of ANG II potentiates cardiac sympathetic afferent reflex in dogs / R. Ma, H.D. Schultz, W. Wang // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277, № 1, Pt. 2. – P. H15-H22.
195. Ma, R. Reduced NO enhances the central gain of cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with heart failure / R. Ma, I. H. Zucker, W. Wang // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 1, Pt. 2. – P. H19-H26.
196. Ma, R. Central gain of the cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with heart failure / R. Ma, I. H. Zucker, W. Wang // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, № 6. Pt. 2. – P. H2664-H2671.
197. Madhur, M. S. Synapses, signals, CDs, and cytokines : interactions of the autonomic nervous system and immunity in hypertension / M. S. Madhur, D. G. Harrison // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111, № 9. – P. 1113-1116.
198. Malik, M. Heart rate variability and clinical cardiology / M. Malik, A. J. Camm // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71, № 1. – P. 3-6.
199. Malliani, A. Cardiovascular sympathetic afferent fibers / A. Malliani // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 94. – P. 11-74.
200. Malliani, A. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions / A. Malliani, N. Montano // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 63-68.
201. Mark, A. L. Augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in borderline hypertension / A. L. Mark, R. E. Kerber // *Hypertension.* – 1982. – Vol. 4, № 1. – P. 39-46.
202. Maser, R. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment / R. Maser, M. Lenhard // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 10. – P. 5896-5903.
203. Matsukawa, T. Age-related changes in baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in healthy humans / T. Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Mano // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1996. – Vol. 60, № 3. – P. 209-212.

204. Maver, J. Autonomic nervous system activity in normotensive subjects with a family history of hypertension / J. Maver, M. Strucl, R. Accetto // *Clin. Auton. Res.* – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 369-375.
205. Mayer, S. Studien zur physiologic des herzens und der blutgefasse., 5: Abhandlung: Uber spontane blutdruck-schwankungen / S. Mayer // *Sber. Akad. Wiss. Wien.* – 1876. – Vol. 74. – P. 281-307.
206. Mayer wave activity in vasodepressor carotid sinus hypersensitivity / C. Finucane, G. Boyle, C. W. Fan (et al.) // *Europace.* – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 247-253.
207. McCully, B. H. Diet-induced obesity severely impairs myelinated aortic baroreceptor reflex responses / B. H. McCully, V. L. Brooks, M. C. Andresen // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, № 10. – P. 2083-2091.
208. Mechanisms of altered vagal control in heart failure: influence of muscarinic receptors and acetylcholinesterase activity / M. E. Dunlap, S. Bibevski, T. L. Rosenberry (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 4. – P. H1632-H1640.
209. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure : correlation with prognosis / R. T. Munhoz, C. E. Negrão, A. C. Barretto (et al.) // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2009. – Vol. 92, № 1. – P. 46-53.
210. Minisi, A. J. Effect of chronic myocardial infarction on vagal cardiopulmonary baroreflex / A. J. Minisi, M. D. Thames // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 65, № 2. – P. 396-405.
211. Modulation of in situ canine intrinsic cardiac neuronal activity by locally applied adenosine, ATP, or analogues / M. H. Huang, C. Sylvén, A. Pelleg (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265, № 4, Pt. 2. – P. R914-R922.
212. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / R. Scognamiglio, A. Avogaro, D. Casara (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31, № 2. – P. 404-412.
213. Myocardial perfusion and angiographic findings in patients with paradoxical sinus deceleration during dobutamine technetium-99m sestamibi-gated SPECT imaging / A. Emre, B. Ersek, M. Gürsürer (et al.) // *Cardiology.* – 1999. – Vol. 92, № 3. – P. 183-188.

214. Nair, A. P. Contemporary medical management of systolic heart failure / A. P. Nair, T. Timoh, V. Fuster // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76, № 2. – P. 268-277.
215. Narkiewicz, K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea / K. Narkiewicz, V. K. Somers // *Acta Physiol. Scand.* – 2003. – Vol. 177, № 3. – P. 385-390.
216. Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure / S. Andreas, C. Binggeli, P. Mohacsi (et al.) // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, № 2. – P. 322-325. 366-371.
217. Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex / E. C. Vasquez, S. S. Meyrelles, H. Mauad, A. M. Cabral // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1997. – Vol. 30, № 4. – P. 521-532.
218. Respiratory correlates of muscle sympathetic nerve activity in heart failure / M. T. Naughton, J. S. Floras, M. A. Rahman (et al.) // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 1998. – Vol. 95, № 3. – P. 277-285.
219. Neely, B. H. Differential cardiac sympathetic activity during myocardial ischemia / B. H. Neely, G. R. Hageman // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258, № 5, Pt. 2. – P. H1534-H1541.
220. Neely, B. H. Effects of deafferentation or sequential occlusion on cardiac sympathetic activity during ischemia / B. H. Neely, G. R. Hageman // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258, № 5, Pt. 2. – P. H1542-H1549.
221. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure / W. Johnson, T. Omland, C. Hall (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 10. – P. 1623-1629.
222. Newton, G. E. Cardiac sympathetic responses to acute vasodilation: normal ventricular function versus congestive heart failure / G. E. Newton, J. D. Parker // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, № 12. – P. 3161-3167.
223. Muscarinic receptor modulation of basal and beta-adrenergic stimulated function of the failing human left ventricle / G. E. Newton, A. B. Parker, J. S. Landzberg (et al.) // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98, № 12. – P. 2756-2763.

224. Nocturnal hypertension: poor correlation with office blood pressure but strong prognostic factor for target organ damage / E. I. Chatzistamatiou, G. N. Moustakas, S. Veioglanis (et al.) // *Hellenic J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 263-272.

225. Notarius, C. F. Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise / C. F. Notarius, D. J. Atchison, J. S. Floras // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 3. – P. H969-H976.

226. Notarius, C. F. Dissociation between reflex sympathetic and forearm vascular responses to lower body negative pressure in heart failure patients with coronary artery disease / C. F. Notarius, B. L. Morris, J. S. Floras // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. 1760-1766.

227. Ohlsson, O. Blood pressure, cardiac output and systemic vascular resistance during rest, muscle work, cold pressure test and psychological stress. A study of male offspring from families with a history of essential hypertension for at least two generations / O. Ohlsson, N. C. Henningsen // *Acta Med. Scand.* – 1982. – Vol. 212, № 5. – P. 329-336.

228. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women / Y. Okada, M. M. Galbreath, S. Shibata (et al.) // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59, № 1. – P. 98-104.

229. Oppenheimer, S. M. Suprabulbar neuronal regulation of the heart / S. M. Oppenheimer, D. A. Hopkins // *Neurocardiology*; ed. by J. A. Armour, J. L. Ardell. – New York : Oxford University Press, 1994. – P. 309-342.

230. Optimization of chronotherapy of hypertension according to ambulatory blood pressure monitoring after modeling circadian rhythms by means of Sawitzky-Goley filters / G. S. Katinas, O. V. Mamontov, A. O. Konradi (et al.) // *Abstracts book 14th Congress of ISHNE 2011.* – P. 8.

231. Osborn, J. W. A neural set point for the long-term control of arterial pressure : beyond the arterial baroreceptor reflex / J. W. Osborn, F. Jacob, P. Guzman // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 4. – P. 846-855.

232. Pressure and time dependence of the cardiopulmonary reflex response in patients with hypertensive cardiomyopathy / M. E. Otto, F. M. Consolim-Colombo, C. R.

Rodrigues Sobrinho (et al.) // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2004. – Vol. 37, № 11. – P. 1615-1522.

233. Overweight and decreased baroreflex sensitivity as independent risk factors for hypertension in children, adolescents, and young adults / K. Krontorádová, N. Honzíkova, B. Fišer (et al.) // *Physiol. Res.* – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 385-391.

234. Pagani, M. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability / M. Pagani, D. Lucini // *Auton. Neurosci.* – 2001. – Vol. 90, № 1-2. – P. 76-82.

235. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure / P. F. Binkley, E. Nunziata, G. J. Haas (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 18, № 2. – P. 464-472.

236. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / J. N. Cohn, T. B. Levine, M. T. Olivari (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 311, № 13. – P. 819-823.

237. Palatini, P. Sympathetic overactivity in hypertension : a risk factor for cardiovascular disease / P. Palatini // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2001. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S3-S9.

238. Parmer, R. J. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension / R. J. Parmer, J. H. Cervenka, R. A. Stone // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, № 2. – P. 497-503.

239. Patterson, D. Intensive statin treatment improves baroreflex sensitivity: another cardioprotective mechanism for statins? / D. Patterson, J. B. Dick, A. D. Struthers // *Heart.* – 2002. – Vol. 88, № 4. – P. 415-416.

240. Penaz, J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering / J. Penaz. – Dresden, 1973. – P. 104.

241. Peripheral neuropathy does not invariably coexist with autonomic neuropathy in diabetes mellitus / N. Tentolouris, S. Pagoni, A. Tzonou (et al.) // *Eur. J. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 20-27.



242. Philips, J. C. Diabetic cardiac autonomic neuropathy / J. C. Philips, M. Marchand, A. J. Scheen // *Rev. Med. Liege.* – 2005. – Vol. 60, № 5-6. – P. 498-504.
243. Physiological, calibrating finger vascular physiology for Finapres / K. H. Wesseling, B. de Wit, G. M. A. van der Hoeven, J. van Goudoever, J. J. Settels // *Homeostasis.* – 1995. – Vol. 36, №. – P. 67-82.
244. Piepoli, M. F. Autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias in chronic heart failure : implication for risk stratification / M. F. Piepoli, A. Capucci // *Minerva Cardioangiol.* – 2007. – Vol. 55, № 3. – P. 325-333.
245. Polysensory response characteristics of dorsal root ganglion neurones that may serve sensory functions during myocardial ischemia / M. H. Huang, M. Horackova, R. M. Negoescu (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 32, № 3. – P. 503-515.
246. Power spectra of arterial pressure and heart rate in streptozotocin-induced diabetes in rats / R. Fazan Jr., V. J. Dias da Silva, G. Ballejo (et al.) // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17, № 4. – P. 489-495.
247. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era / M. T. La Rovere, G.D. Pinna, R. Maestri (et al.) // *J. Am. Coll. Card.* – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 193-199.
248. Prognostic significance of impaired baroreflex sensitivity assessed from Phase IV of the Valsalva maneuver in a population-based sample of middle-aged subjects / A. M. Kiviniemi, M. P. Tulppo, A. J. Hautala (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 114, № 4. – P. 571-576.
249. Progression of asymmetric pattern of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy accompanied by hypertension in the elderly / P. P. Dimitrow, D. Czarnecka, K. Kawecka-Jaszcz (et al.) // *J. Hum. Hypertens.* – 1998. – Vol. 12, № 9. – P. 631-632.
250. Physical training enhances sympathetic and parasympathetic control of heart rate and peripheral vessels in chronic heart failure / A. Radaelli, A. J. Coats, S. Leuzzi (et al.) // *Clin. Sci. (Lond.).* – 1996. – Vol. 91, Suppl. – P. 92-94.

251. Rajendran, P. S. Marshaling the autonomic nervous system for treatment of atrial fibrillation / P. S. Rajendran, E. Buch, K. Shivkumar // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 18. – P. 1902-1903.
252. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy / H. L. Thomson, J. Morris-Thurgood, J. Atherton (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31, № 6. – P. 1377-1382.
253. Reducing cardiac filling pressure lowers cardiac norepinephrine spillover in patients with chronic heart failure / E. R. Azevedo, G. E. Newton, J. S. Floras (et al.) // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 17. – P. 2053-2059.
254. Reflex effects of prolonged cardiopulmonary baroreceptor unloading in humans / P. K. Mohanty, J. R. Sowers, C. McNamara (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 254, № 2, Pt. 2. – P. R320-R324.
255. Reid, I. A. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure / I. A. Reid // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 262, № 6, Pt. 1. – P. E763-E778.
256. Relationship between autonomic function., 24-h blood pressure., and albuminuria in normotensive, normoalbuminuric patients with Type 1 diabetes / L. Duvnjak, S. Vucković, N. Car (et al.) // *J. Diabetes Complications.* – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 314-319.
257. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension / J. Burns, M. U. Sivananthan, S. G. Ball (et al.) // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, № 15. – P. 1999-2005.
258. Remodeling of intrinsic cardiac neurons: effects of  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in guinea pig models of chronic heart disease / J. C. Hardwick, E. M. Southerland, A. E. Girasole (et al.) // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 9. – P. 950-958.
259. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure / Y. Goso, H. Asanoi, H. Ishise (et al.) // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 418-423.

260. Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects / C. F. Notarius, S. Ando, G. A. Rongen (et al.) // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, № 12. – P. 880-887.
261. Reversal of inappropriate peripheral vascular responses in hypertrophic cardiomyopathy / R. Thaman, P. M. Elliott, J. S. Shah (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 883-892.
262. Role of cardiac hypertrophy in reducing the sensitivity of cardiopulmonary reflex control of renal sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats / T. U. De Andrade, G. R. Abreu, M. R. Moysés (et al.) // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2008. – Vol. 35, № 9. – P. 1104-1108.
263. Rowaiye, O. O. Baroreceptor sensitivity and diabetes mellitus / O. O. Rowaiye, E. A. Jankowska, B. Ponikowska // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 453-463.
264. Rowell, L. B. Reflex control of regional circulations in humans / L. B. Rowell // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1984. – Vol. 11, № 2. – P. 101-114.
265. Samueloff, S. L. Response of capacity vessels in human limbs to head-up tilt and suction on lower body / S. L. Samueloff, N. L. Browse, J. T. Shepherd // *J. Appl. Physiol.* – 1966. – Vol. 21, № 1. – P. 47-54.
266. Sander, G. E. Resistant hypertension: concepts and approach to management / G. E. Sander, T. D. Giles // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 347-355.
267. Sarafidis, P. A. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment / P. A. Sarafidis, G. L. Bakris // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 22. – P. 1749-1757.
268. Savitzky, A. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures / A. Savitzky, J. E. M. Golay // *Anal. Chem.* – 1964. – Vol. 36, №. – P. 1627-1639.
269. Scheen, A. J. Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes / A. J. Scheen // *Diabetes Metab.* – 1998. – Vol. 24, № 2. – P. 116-123.

270. Shanks, J. Peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in cardiovascular disease: role of neuropeptides / J. Shanks, N. Herring // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2013. – Vol. 305, № 12. – P. R1411-R1420.
271. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope / A. Del Rosso, P. Bartoli, A. Bartoletti (et al.) // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol. 135, № 4. – P. 564-570.
272. Schramm, J. C. Microvascular changes in the diabetic foot / J. C. Schramm, T. Dinh, A. Veves // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2006. – Vol. 5, № 3. – P. 149-159.
273. Schultz, H. D. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure / H. D. Schultz, Y. L. Li, Y. Ding // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 6-13.
274. Schütz, W. Function of the autonomic nervous system in young, untreated hypertensive patients / W. Schütz, H. Hörtnagl, D. Magometschnigg // *Int. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 10, № 2. – P. 133-140.
275. Schwartz, P. J. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias / P. J. Schwartz, D. P. Zipes // *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, ed. by DP Zipes, J. Jalife. – Philadelphia : Saunders, 2000. – P. 300-314.
276. Shen, M. J. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias / M. J. Shen, D. P. Zipes // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, № 6. – P. 1004-1021.
277. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea / M. Arzt, T. Young, L. Finn (et al.) // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, № 16. – P. 1716-1722.
278. Smith, M. L. Cardiac receptors: discharge characteristics and reflex effects / M. L. Smith, M. D. Thames // *Neurocardiology*; ed. by J. A. Armour, J. L. Ardell. – New York : Oxford University Press, 1994. – P. 19-52.
279. Sowmya, R. Cardiovascular autonomic responses to whole body isotonic exercise in normotensive healthy young adult males with parental history of hypertension / R. Sowmya, K. N. Maruthy, R. Gupta // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 37-44.

280. Splanchnic and peripheral vascular resistance during lower body negative pressure (LBNP and tilt) / R. L. Hughson, J. K. Shoemaker, P. Arbeille (et al.) // *J. Gravit. Physiol.* – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 95-96.
281. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V. K. Somers, M. E. Dyken, M. P. Clary (et al.) // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96, № 4. – P. 1897-1904.
282. Stevens, P. M. Effect of lower body negative pressure on the cardiovascular system / P. M. Stevens, L. E. Lamb // *Am. J. Cardiol.* – 1965. – Vol. 16, № 4. – P. 506-515.
283. Stoneham, M. D. Arterial pressure management and carotid endarterectomy / M. D. Stoneham, J. P. Thompson // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102, № 4. – P. 442-452.
284. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex / M. W. Chapleau, J. T. Cunningham, M. J. Sullivan (et al.) // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26, № 2. – P. 341-347.
285. Saper, C. B. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation / C. B. Saper // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2002. – Vol. 25. – P. 433-469.
286. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines / S. G. Wei, Z. H. Zhang, T. G. Beltz (et al.) // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 118-125.
287. Sudden cardiac death risk stratification in patients with heart failure / P. Lorvidhaya, K. Addo, A. Chodosh (et al.) // *Heart Fail. Clin.* – 2011. – 7, № 2. – P. 157-174.
288. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction / K. D. Rizas, T. Nieminen, P. Barthel (et al.) // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 1770-1780.
289. Sympathetic alternans. Evidence for arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in congestive heart failure / S. Ando, H. R. Dajani, B. L. Senn (et al.) // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 2. – P. 316-319.

290. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano (et al.) // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 205-209.
291. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease / M. Hausberg, M. Kosch, P. Harmelink (et al.) // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 15. – P. 1974-1979.
292. Sympathetic outflow in man after anaesthesia of the glossopharyngeal and vagus nerves / Fagius J., Wallin B.G., Sundlöf G. (et al.) // *Brain*. – 1985. – Vol. 108, Pt. 2. – P. 423-438.
293. Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects / D. Lucini, M. Pagani, G. S. Mela (et al.) // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 1994. – Vol. 86, № 5. – P. 547-556.
294. Szabadi, E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system / E. Szabadi // *J. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 659-693.
295. Takahashi, H. (Sympathetic hyperactivity in hypertension) / H. Takahashi // *Nihon Rinsho*. – 2008. – Vol. 66, № 8. – P. 1495-1502. (японск.)
296. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality : the Framingham Heart Study / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy (et al.) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 23. – P. 2920-2925.
297. The BK channel b1 subunit is associated with human baroreflex and blood pressure regulation / M. Gollasch, J. Tank, F. C. Luft (et al.) // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 927-933.
298. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain / H. Takahashi, M. Yoshika, Y. Komiyama (et al.) // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34, № 11. – P.1147-1160.
299. The effect of chronically occluded coronary artery recanalisation on baroreflex sensitivity and left ventricular systolic function / L. Daniłowicz-Szymanowicz, G. D. Pinna, K. Dorniak (et al.) // *Kardiol. Pol.* – 2014. – Vol. 72, № 5. – P. 438-445.
300. The effects of clonidine on arterial baroreflex sensitivity and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with left

ventricular dysfunction / F. Yuasa, A. Kawamura, H. Yokoe (et al.) // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 94-100.

301. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study / J. D. Lefrandt, J. Heitmann, K. Sevre (et al.) // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 11, Pt. 1. – P. 1083-1089.

302. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure : a randomized controlled trial / F. Roveda, H. R. Middlekauff, M. U. Rondon (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 5. – P. 854-860.

303. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly / M. Monane, R. L. Bohn, J. H. Gurwitz (et al.) // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10, № 7, Pt. 1. – P. 697-704.

304. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group / D. Ziegler, F. Gries, M. Spuller (et al.) // *J. Diabetes Complications*. – 1992. – Vol. 6, № 1. – P. 49-57.

305. The interrelation of thermoregulatory and baroreceptor reflexes in the control of the blood vessels in the human forearm / R. J. Crossley, A. D. Greenfield, G. C. Plassaras (et al.) // *J. Physiol.* – 1966. – Vol. 183, № 3. – P. 628-636.

306. The ratio of low-frequency to high-frequency in ambulatory electrocardiographic monitoring immediately before coronary angiography as a predictor of the presence of coronary artery disease / Y. Miyase, S. Miura, Y. Shiga (et al.) // *J. Clin. Med. Res.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 36-43.

307. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome / F. J. Gnanaraj, S. von Haehling, S. D. Anker (et al.) // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83, № 3. – P. 384-391.

308. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension / A. A. da Silva, J. do Carmo, J. Dubinion (et al.) // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 206-211.

309. The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited / Paton J., Boscan P., Pickering A. (et al.) // *Brain Res. Brain Res. Rev.* – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 555-565.
310. Thompson, G. W. Sensitivity of canine intrinsic cardiac neurones to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and hydroxyl radical / G. W. Thompson, M. Horackova, J. A. Armour // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, № 4, Pt. 2. – P. 1434-1440.
311. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction / L. N. Graham, P. A. Smith., J. B. Stoker (et al.) // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 7. – P. 793-797.
312. Time-domain cross-correlation baroreflex sensitivity : performance on the EUROBAVAR data set / B. E. Westerhof, J. Gisolf, W. J. Stok (et al.) // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1371-1380.
313. Transmural infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium / M. J. Barber, T. M. Mueller, D. P. Henry (et al.) // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67, № 4. – P. 787-796.
314. The role of carotid plaque echogenicity in baroreflex sensitivity / N. S. Tsekouras, A. Katsargyris, I. Skrapari (et al.) // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 93-99.
315. van Zwieten, P. A. Interaction between the adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone-systems / P. A. van Zwieten, A. de Jonge // *Postgrad. Med. J.* – 1986. – Vol. 62, Suppl. 1. – P. 23-27.
316. Ventricular sensory neurons in canine dorsal root ganglia: effects of adenosine and substance P / M. H. Huang, N. C. Sylvén, M. Horackova (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269, № 2, Pt. 2. – P. R318-R324.
317. Vinik, A. I. Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management / A. I. Vinik, T. Erbas // *Curr. Diab. Rep.* – 2006. – Vol. 6, № 6. – P. 424-430.
318. Wang, W. Volume expansion potentiates cardiac sympathetic afferent reflex in dogs / W. Wang, H. D. Schultz, R. Ma // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 2. – P. H576-H581.



319. Wesseling, K. H. Availability of intraarterial pressure waveforms from cathetermanometer systems during surgery / K. H. Wesseling, N. T. Smith // *J. Clin. Monit.* – 1985. – Vol. 1, № 1. – P. 11-16.
320. Zema, M. J. Detection of left ventricular dysfunction in ambulatory subjects with the bedside Valsalva maneuver / M. J. Zema, M. Caccavano, P. Kligfield // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 75, № 2. – P. 241-248.
321. Zema, M. J. Prognosis after myocardial infarction-prediction in ambulatory patients by use of the bedside Valsalva maneuver / M. J. Zema // *Angiology.* – 1985. – Vol. 36, № 2. – P. 96-104.
322. Ziegler, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment / D. Ziegler // *Diabetes Metab. Rev.* – 1994. – Vol. 10, № 4. – P. 339-383.
323. Ziegler, D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy / D. Ziegler // *Curr. Diab. Rep.* – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 216-227.
324. Zipes, D. P. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart / D. P. Zipes // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82, № 4. – P. 1095-1105.
325. Zucker, I. H. Brain angiotensin II: new insights into its role in sympathetic regulation / I. H. Zucker // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90, № 5. – P. 503-505.
326. Zucker, I. H. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure / I. H. Zucker // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1005-1011.