Л.Д. Шалыгин

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СУТОЧНЫЕ И СЕЗОННЫЕ БИОРИТМЫ

ИЗДАНИЕ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК
2015

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 1 29.10.2015 12:24:44
Process Black

УДК 616.12-008.331.1:612.141/.143/.16:612-014.4
Ш 18

Л.Д. Шалыгин

Ш 18 Артериальная гипертензия: суточные и сезонные биоритмы. – М.: РАЕН, 2015. — 490 с.

ISBN 978-5-94515-159-8

Рецензенты:

Академик РАН, Герой Социалистического Труда, Лауреат Ленинской и Государственной премий, доктор медицинских наук, профессор ***Е.И. Чазов*** — директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России.

Академик РАН, Герой Социалистического Труда, Лауреат Государственной премии, доктор медицинских наук, профессор ***Ф.И. Комаров*** — советник президиума РАН.

В книге с современных позиций представлены методы измерения артериального давления, описана история развития метода, изложены аускультативная и автоматическая сфигмоманометрия, в том числе амбулаторное и самостоятельное измерение артериального давления. В издании представлены исторические аспекты изучения механизмов регуляции АД, а также сложные и многообразные механизмы патогенеза артериальной гипертензии с учетом стремительного развития новых научных технологий XXI века: гормонального, клеточного и молекулярного уровней формирования артериальной гипертензии. Описана роль мелатонина, иммунной системы, стресса эндоплазматической сети, метаболической дисрегуляции и эпигенетических механизмов в патогенезе артериальной гипертензии, которые можно рассматривать в контексте расширяющегося патогенетического континуума. В монографии представлены современные взгляды на вариабельность артериального давления, приведено определение, классификация и описаны механизмы вариабельности артериального давления, а также факторы влияющие на него. Рассмотрены вопросы вариабельности артериального давления и риска развития осложнений при артериальной гипертонии, влияния антигипертензивной терапии на вариабельность АД, представлены данные о прогностическом значении вариабельности артериального давления в клинической практике. В книге с современных позиций изложены взгляды на пульсовое артериальное давление и его роли маркера поражений органов-мишеней при артериальной гипертензии, а также подробно описаны сведения о суточном профиле артериального давления у здоровых людей и лиц с артериальной гипертонией, представлены данные о нарушениях суточного профиля артериального давления, которые являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф и маркерами поражений органов-мишений при артериальной гипертензии. В монографии представлены результаты комплексного исследования сердечно-сосудистой, эндокринной систем и содержания электролитов у здоровых лиц, больных ПАГ, ГБ-I и II стадиями в различное время суток с определением основных показателей гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда, изучения широкого спектра уровней вазоактивных гормонов и простагландинов в плазме крови, выявления взаимосвязей между показателями гемодинамики и нейрогуморальной регуляторной системы. Уточнены представления о патогенезе нарушений нейрогуморальной регуляции гемодинамики у больных ПАГ, ГБ-I и II стадиями в различное время суток. Кроме того, в издании предложены дополнительные лабораторные и инструментальные тесты для дифференциальной диагностики ПАГ, гипертонической болезни I и II стадий, а также разработана и представлена схема рациональной хронотерапии больных пограничной артериальной гипертензией, ГБ-I и II стадиями. В книге подробно описаны фундаментальные данные о мелатонине — гормоне шишковидной железы (эпифиза), методы его определения у животных и человека, а также показана суточная динамика изменений уровней и ритмов продукции мелатонина у больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Кроме того, в монографии с современных позиций представлены сведения о мелатонине и циркадианных ритмах его продукции в регуляции гемодинамики у больных артериальной гипертензией, влиянии колебаний электромагнитного поля Земли и стрессогенных воздействий, подавляющих продукцию мелатонина и нарушающих ритмику его выработки, а также способы коррекции этих нарушений у данной категории больных. В книге представлены современные данные о сезонных ритмах физиологических показателей, их общих особенностях и изменениях до и после проведенной санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года у лиц с ГБ и при их сочетании с ИБС. Уточнены представления о факторах, влияющих на изменения функционального состояния адаптационных процессов, кардиореспираторной системы, липидного обмена и фибринолитической активности крови, психоэмоционального и вегетативного статуса у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения в различные сезоны года. В издании подробно изложены, обоснованы и оптимизированы сезонные показания к направлению на санаторно-курортное лечение для пациентов с ГБ и при их сочетании с ИБС в климатических условиях Подмосковья, а также разработана и предложена схема комплексной климато-бальнео-физиотерапии (программа медицинской реабилитации), ее коррекция с учетом сезонных климатических особенностей региона для данной категории больных.

Книга предназначена для терапевтов, кардиологов, врачей общей практики и смежных специальностей, практических врачей, интересующихся биоритмологией, в том числе для специалистов, занимающихся вопросами восстановительной медицины и медицинской реабилитацией, санаторно-курортным лечением и клинической реабилитологией, а также для студентов медицинских вузов и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

ISBN 978-5-94515-159-8

© Текст. Шалыгин Л.Д., 2015
© Оформление. РАЕН, 2015

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 2 29.10.2015 12:24:44
Process Black

Моей Alma Mater —
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова и нашим
мудрым, благородным и беззаветно
преданным профессии
учителям и наставникам
посвящается

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 3 29.10.2015 12:24:45
Process Black

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 9

ПРЕДИСЛОВИЕ 12

ВВЕДЕНИЕ 18

ГЛАВА 1.
Методы измерения артериального давления 20

1.1. История развития метода 20

1.2. Сфигмоманометрия: общие особенности для всех методов измерения 31

1.3. Стандартная сфигмоманометрия: аускультативный метод измерения артериального давления 44

1.4. Автоматическая сфигмоманометрия: амбулаторное измерение артериального давления 58

1.5. Автоматическая сфигмоманометрия: самостоятельное измерение артериального давления 70

ГЛАВА 2.
Механизмы регуляции артериального давления 80

2.1. Исторические аспекты изучения механизмов регуляции артериального давления 80

2.2. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления 82

ГЛАВА 3.
Вариабельность артериального давления 100

3.1. Современные взгляды на вариабельность артериального давления 101

3.2. Классификация вариабельности артериального давления 102

3.3. Механизмы вариабельности артериального давления 105

3.4. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертонии 107

3.5. Влияние антигипертензивной терапии на вариабельность артериального давления 110

3.6. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертонии 116

3.7. Прогностическое значение вариабельности артериального давления 122

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 4 29.10.2015 12:24:47
Process Black

ГЛАВА 4.
Пульсовое артериальное давление и его роль маркера поражений органов — мишеней при артериальной гипертензии 127

4.1. Пульсовое артериальное давление и нарушения мозгового кровообращения 129

4.2. Пульсовое артериальное давление и неблагоприятные коронарные события 130

4.3. Пульсовое артериальное давление и хроническая сердечная недостаточность 132

4.4. Пульсовое артериальное давление и смертность 133

ГЛАВА 5.
Суточный профиль артериального давления 137

5.1. Суточный профиль артериального давления у здорового человека 138

5.2. Суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии 144

5.3. Нарушения суточного профиля артериального давления — предикторы сердечно-сосудистых катастроф и маркеры поражений органов — мишеней при артериальной гипертензии 154

ГЛАВА 6.
Функциональное состояние сердечно-сосудистой и эндокринной систем у здоровых лиц в различное время суток 157

6.1. Гемодинамика, сократительная способностьи энергетика миокарда 160

6.2. Нейрогуморальная регуляторная система 168

ГЛАВА 7.
Функциональное состояние сердечно-сосудистой и эндокринной систем у больных ПАГ в различное время суток 174

7.1. Гемодинамика, сократительная способность и энергетика миокарда 174

7.2. Нейрогуморальная регуляторная система 178

7.3. Взаимосвязь гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда с функциональным состоянием нейрогуморальной регуляторной системы 182

ГЛАВА 8.
Функциональное состояние сердечно-сосудистой и эндокринной систем у больных ГБ-I ст. в различное время суток 189

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 5 29.10.2015 12:24:51
Process Black

8.1. Гемодинамика, сократительная способность и энергетика миокарда 189
8.2. Нейрогуморальная регуляторная система 192
8.3. Взаимосвязь гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда с функциональным состоянием нейрогуморальной регуляторной системы 195

ГЛАВА 9.
Функциональное состояние сердечно-сосудистой и эндокринной систем у больных ГБ-II ст. в различное время суток 201

9.1. Гемодинамика, сократительная способность и энергетика миокарда 201
9.2. Нейрогуморальная регуляторная система 204
9.3. Взаимосвязь гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда с функциональным состоянием нейрогуморальной регуляторной системы 207

ГЛАВА 10.
Мелатонин и циркадианные ритмы его продукции в регуляции гемодинамики у больных артериальной гипертензией 215

10.1. Фундаментальные аспекты мелатонина 218
10.1.1. Биосинтез, метаболизм и инактивация мелатонина 218
10.1.2. Биоритмологические свойства 219
10.1.3. Мелатонин как антиоксидант 224
10.1.4. Иммуномодулирующие свойства мелатонина 231
10.1.5. Мелатонин — надежный терморегулятор 234
10.1.6. Репродуктивные свойства мелатонина 235
10.1.7. Другие свойства и лечебные эффекты мелатонина 248
10.1.8. Методы определения мелатонина 285
10.2. Мелатонин и его влияние на гемодинамику у больных с артериальной гипертензией 288
10.3. Влияние колебаний электромагнитного поля Земли и стрессогенных воздействий на продукцию мелатонина у больных артериальной гипертензией 299

ГЛАВА 11.
Функциональное состояние адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и некоторых других физиологических показателей у лиц с ГБ I и II стадии до и после санаторно-курортного лечения в различные сезоны года 328

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 6 29.10.2015 12:24:52
Process Black

11.1. Функциональное состояние адаптационных процессов у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года 335
11.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года 340
11.2.1. Величина артериального давления 340
11.2.2. Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления 342
11.2.3. Энергетика миокарда и конечное диастолическое давление в левом желудочке 344
11.3. Функциональное состояние легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года 348
11.4. Функциональное состояние липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года 350
11.5. Динамика изменений показателей «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года 353

ГЛАВА 12.
Функциональное состояние адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и некоторых других физиологических показателей у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после санаторно-курортного лечения в различные 364

12.1. Функциональное состояние адаптационных процессов у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года 364
12.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года 370
12.2.1. Величина артериального давления 370
12.2.2. Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления 372
12.2.3. Энергетика миокарда и конечное диастолическое давление в левом желудочке 374
12.3. Функциональное состояние легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года 377

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 7 29.10.2015 12:24:52
Process Black

12.4. Функциональное состояние липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года ... 379

12.5. Динамика изменений показателей «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года ... 382

ГЛАВА 13.
Функциональное состояние адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и некоторых других физиологических показателей у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после санаторно-курортного лечения в различны ... 395

13.1. Функциональное состояние адаптационных процессов у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года ... 395

13.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года ... 401

13.2.1. Величина артериального давления ... 401

13.2.2. Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления ... 402

13.2.3. Энергетика миокарда и конечное диастолическое давление в левом желудочке ... 404

13.3. Функциональное состояние легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года ... 407

13.4. Функциональное состояние липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года ... 409

13.5. Динамика изменений показателей «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года ... 411

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ... 436

ПРИЛОЖЕНИЯ ... 442

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ... 457

ОБ АВТОРЕ ... 488

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 8 29.10.2015 12:24:52
Process Black

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А — работа левого желудочка
А — альдостерон
А(ЛЖ) — работа левого желудочка сердца
А(ПЖ) — работа правого желудочка сердца
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДд — артериальное давление диастолическое
АДс — артериальное давление систолическое
АДср — артериальное давление среднее
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АРП — активность ренина плазмы
ВИ — вегетативный индекс
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЭМ — велоэргометрия
ГБ — гипертоническая болезнь
ГБ-I ст. — гипертоническая болезнь I стадии
ГБ-II ст. — гипертоническая болезнь II стадии
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДЖЕЛ — должная жизненная емкость легких
ДОКС — дезоксикортикостероиды
ДФА — дефенилаланин
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИБС:
СН I ФК — ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I функционального класса
СН II ФК — ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса
ИМ — инфаркт миокарда
ИУА — индекс упругости артерий
K^+ — калий
КА — коэффициент атерогенности
КВЧ — крайне высокие частоты
КДДЛЖ — конечное диастолическое давление в левом желудочке
КР — кортизон
ЛГ — лютеинезирующий гормон

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 9 29.10.2015 12:24:53
Process Black

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛФК — лечебная физкультура
М — средняя арифметическая
М — мелатонин
МО — минутный объем
МОГ — Международное общество гипертонии
НЦД — нейроциркуляторная дистония
ОВЖ — объем внеклеточной жидкости
ОКС — оксикортикостероиды
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСВ — объемная скорость выброса
ОСКСМ — объемная скорость кровотока в скелетных мышцах
ПАГ — пограничная артериальная гипертензия
ПГ — простагландин
$ПГF_{2\alpha}$ — простагландин $F_{2\alpha}$
ПГJ — 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$
$ПГJ_2$ — простациклин
$ПГE_2$ — простагландин E_2
ПеМП — переменное магнитное поле
ПНГ — предсердный натрийуретический гормон
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПТГ — паратгормон
ПТИ — протромбиновый индекс
ПТМ — пневмотахометрия
Р — критерий значимости
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС — ренин-ангиотензиновая система
РПГ — реоплатизмограф
РПС — расчетное периферическое сопротивление
РЭ — расходуемая энергия
РЭЭТ — результирующая эффективно-эквивалентная температура
Ca^{++} — кальций
САД — систолическое артериальное давление
САН — самочувствие, активность, настроение
СД(ЛА) — систолическое давление в легочной артерии
СИ — сердечный индекс
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРАД — среднее артериальное давление
СРД(ЛА) — среднее давление в легочной артерии
СХЯ — супрахиазматические ядра

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 10 29.10.2015 12:24:53
Process Black

ТГ — триглицериды
Тк — тромбоксан
$ТхА_2$ — тромбоксан $А_2$
$ТхЕ_2$ — тромбаксан $Е_2$
УИ — ударный индекс
УО — ударный объем
УПС — удельный периферическое сопротивление
УФ — ультрафиолетовое (излучение)
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХС — холестерин
ЦГМФ — циклический гуанозиномонофосфат
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭГ — эссенциальная гипертензия
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭТ — эффективно-эквивалентная температура
m — ошибка средней арифметической
N — мощность левого желудочка
Na^+ — натрий
PWC170 — проба физической работоспособности (physical working capacity)
r — коэффициент корреляции
t — критерий Стьюдента
W(ЛЖ) — мощность левого желудочка сердца
W(ПЖ) — мощность правого желудочка сердца
α-ЛП — α-холестерин (α-липопротеид)

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 11 29.10.2015 12:24:54
Process Black

ПРЕДИСЛОВИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) характеризуется научной общественностью как «неинфекционная пандемия XXI века», являющаяся одной из главных причин смертности и инвалидизации населения (Шальнова С.А. и соавт., 2006; Wolf-Maier K. et al., 2003; Mancia G. et al., 2007; 2013).

Общемировая распространённость АГ охватывает диапазон от 30% до 40% (Chobanian A.V. et al.,2003; Efstratopoulos A.D. et al., 2006; Costanzo S. et al., 2008; Danon-Chersch N. et al., 2009; Banegas J.R., et al., 2012), что составляет около 1 млрд жителей планеты.

Россия относится к регионам с наивысшей частотой АГ, которая в середине 90-х годов прошлого века составляла 39,9% среди мужчин и 41,1% среди женщин, то есть около 42,5 млн человек. В XXI веке согласно данных МЗ РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения (2014 г.) в Российской Федерации было зарегистрировано в 2012 г. всего больных АГ 12,032 млн человек, причём у 309,9 тыс. человек АГ выявлена впервые, а в 2013 г. всего больных АГ было уже 12, 322 млн человек и у 316,6 тыс. человек АГ была определена впервые. Следует отметить, что в Москве в 2012 г. всего больных АГ лечилось 1,071 млн человек, причём у 38,1 тыс. человек АГ была отмечена впервые, а в 2013 г. 1,007 млн москвичей страдали АГ, а у 39,8 тыс. человек, проживающих в Москве АГ была констатирована впервые. Более того, АГ занимает первое место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Чаще всего больные умирают от ее осложнений.

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения АГ ответственна за 14,9% (9,8 млн) смертей во всем мире, а также служит обязательным участником возникновения 54% сердечно-сосудистых смертей (Mathers C. 2009). Следует отметить, что в 2008 г. число умерших от ССЗ составило 17,3 млн человек, главным образом вследствие инфаркта миокарда и инсульта, а к 2030 г. это число увеличится до 23,3 млн человек (WHO, 2013).

Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском ССЗ непрерывна, постоянна и не зависит от других факторов риска. Иными словами, чем выше АД, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, данные проспективных исследований, проведенных в разные годы в Государственном научно-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 12 29.10.2015 12:24:54
Process Black

исследовательском центре профилактической медицины, показали, что если риск смерти у мужчин с уровнем систолического артериального давления (САД) менее 115 мм рт. ст. принять за единицу, то при уровне этого показателя более 160 мм рт. ст. риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается в 4 раза, а от инсульта — почти в 9 раз.

Анализ атрибутивного риска смертности у мужчин в зависимости от АД показал, что смертность от мозгового инсульта (МИ) более чем на 60% может объясняться уровнем САД. У женщин, как и у мужчин, САД также более существенно определяет смертность от МИ (84,6%). Общая смертность определяется уровнем САД на 31,5% у мужчин и на 36,4% у женщин.

Таким образом, при эффективном лечении АГ можно было бы теоретически сохранить примерно треть жизней мужчин и женщин. Анализ выживаемости в зависимости от уровня АД демонстрирует драматические потери продолжительности жизни у мужчин и женщин с высоким артериальным давлением. По данным ГНИЦ профилактической медицины, мужчины и женщины, имеющие САД 180 мм рт. ст. и более, живут на 10 лет меньше по сравнению с теми, кто имеет САД менее 120 мм рт. ст.

В последние года получила развитие одно из перспективных направлений клинической медицины — хрономедицина, открывающая новые подходы к оценке этиологии, патогенеза и прогноза заболеваний, в совершенствовании их диагностики, терапии и профилактики (Асланян Н.Л., 1990; Деряна Н.Р. и соавт., 1985; Заславская Р.М. и соавт., 1989; Комаров Ф.И. и соавт., 1989; Комаров Ф.И., I990; Рапопорт С.И. и соавт. 2004, 2007, 2009). Среди работ, посвященных АГ важное место заняли исследования суточной ритмики функционального состояния различных органов и систем (Голиков А.П., 1959; Заславская Р.М., 1979; 1989; Комаров Ф.И. и соавт., 1986, 2005; Яковлев В.А., 1977; Яковлев В.А. и соавт., 1987, 1989; Шустов С.Б. и сооавт., 2005, 2008; Шалыгин Л.Д., 2011). Одной из актуальных проблем кардиологии является также изучение гормональной регуляции гемодинамики у больных АГ, поскольку до настоящего времени этот вопрос оставался малоизученным (Новицкий А.А. и соавт., 1960, 1966; Шабров А.В., 1986, 1989), особенно в хронобиологическом аспекте (Шурыгин Д.Я. и соавт., 1977, 1979; Яковлев В.А., Шустов С.Б., 1989; Комаров Ф.И. и соавт. 2004, 2007; Горбунов В.М., 2006, 2007; Шустов С.Б. и соавт., 2009, 2010; Шалыгин Л.Д., 2012).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 13 29.10.2015 12:24:54
Process Black

ПРЕДИСЛОВИЕ

В литературе имеются работы по суточным ритмам гемодинамики и состояния эндокринной системы у лиц с АГ, однако, имеющиеся данные весьма противоречивы, что, в известной мере, затрудняет возможность их использования в практической работе. Недостаточно изучен также суточный ритм показателей гемодинамики и эндокринной системы у больных ПАГ и здоровых людей. Описанные в литературе рекомендации по хронотерапии ПАГ и ГБ не в полной мере учитывают изменения функционального состояния нейрогуморальной регуляторной системы в различное время суток.

В последнее время все большее внимание исследователей привлекают сведения о важной регулирующей роли мелатонина (гормона эпифиза или шишковидной железы) в различных физиологических функциях организма. Изменения продукции мелатонина, строго следующие за изменениями продолжительности светового и темного времени суток, вызывают суточные и сезонные перестройки как в организме животных, так и человека. Ученые определили, что мелатонин является мощным эндогенным антиоксидантом, хорошим иммуномодулятором, активным стимулятором перекисного окисления липидов, надежным терморегулятором, достоверным маркером нарушений адаптаций, а также эффективным корректором нарушений адаптационных процессов. Кроме того, выявлены его качественные биоритмологические и репродуктивные свойства. Вместе с тем, в изучении мелатонина и его многообразной роли в организме человека остается еще много неясностей, требующих дальнейших исследований. Среди нерешенных вопросов важное место занимает его роль в физиологических функциях и развитии патологических процессов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе при артериальной гипертензии. Следует отметить, что потребности практической медицины настоятельно требуют дальнейшего изучения этих проблем.

На основании вышеизложенного нами было проведено исследование, цели и задачи которого были сформулированы следующим образом:

Цель исследования: изучить взаимосвязь показателей гемодинамики и функционального состояния различных звеньев нейрогуморальной регуляторной системы у больных ПАГ, гипертонической болезнью I и II стадиями в различное время суток, а также представить экспериментальные, лабораторные и клинические данные обзора литературных источников о мелатонине и циркадианных рит-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 14 29.10.2015 12:24:55
Process Black

мах его продукции в регуляции гемодинамики у лиц с АГ, а также факторах, влияющих на его экскрецию и ритм выработки.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц, больных ПАГ, гипертонической болезнью I и II стадиями в различное время суток.
2. Изучить секрецию кортизола, альдостерона, ренина, предсердного натрийуретического гормона, паратгормона, простагландинов E_2 и 6-кето-простагландина F1α (ПГJ) в плазме крови у здоровых лиц, больных ПАГ, гипертонической болезнью I и II стадиями в 8.00 ч., 16.00 ч. и 24.00 ч.
3. Изучить содержание ионизированного кальция, калия и натрия в сыворотке крови у здоровых лиц, больных ПАГ, гипертонической болезнью I и II стадиями в 8.00 ч., 16.00 ч. и 24.00 ч.
4. Изучить взаимосвязь между показателями гемодинамики и нейрогуморальной регуляторной системы у больных ПАГ, гипертонической болезнью I и II стадиями в различное время суток.
5. Проанализировать фундаментальные данные о мелатонине, методах его определения, регулирующей роли в различных физиологических функциях организма животных и человека, согласно обзора специальной литературы.
6. Представить сведения о циркадианных ритмах продукции мелатонина и его роли в регуляции гемодинамики у больных артериальной гипертензией, факторах, влияющих на количество, экскрецию и ритм его выработки, а также способах их коррекции в соответствии с обзором медицинской литературы.

Материалом для научной работы послужили результаты исследований, выполненных на базе клиники Н.С. Молчанова кафедры ТУВ № 1 Военно-медицинской Ордена Ленина Краснознаменной академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург), а также на базах клиник пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова (г. Москва) сотрудниками проблемной комиссии по «Хронобиологии и хрономедицине» РАН под руководством академика РАН Ф.И. Комарова и профессора С.И. Рапопорта.

Большое внимание в современный период уделяется организации восстановительного лечения (реабилитации) больных кардиа-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 15 29.10.2015 12:24:55
Process Black

ологического профиля на санаторно-курортном этапе, где основу лечебного процесса составляют лечебные природные и преформированные физические факторы. Эффективное воздействие природных и преформированных факторов на организм человека позволяет широко использовать их в реабилитации многих заболеваний и, в том числе гипертонической болезни и при её сочетании с ишемической болезнью сердца. Несмотря на большое количество сведений, накопленных за последние годы по механизму лечебного действия курортных и преформированных физических факторов, многие стороны этого вопроса остаются не раскрытыми. Так, практически отсутствуют данные о хронобиологически-зависимых влияниях на организм здорового и больного человека роли временного фактора в реализации конечного эффекта любого лечебного воздействия. Эти вопросы являются пререгативой хронобиологии — науки, призванной изучать роль времени в организации деятельности живых систем. В конце XX века стали интенсивно развиваться также новые направления, такие как хрономедицина, хронотерапия, хронофармакология и др. (Агаджанян Н.А., 1983, 1989, 1997; Заславская Р.М., 1991, 1996; Комаров Ф.И., 1989, 1994, 1996; Брюховецкий А.Г. и соавт., 1994, 1996; Рапопорт С.И., 1996, 1999). По аналогии можно считать новым направлением, но уже в курортологии — хронобальнео- и хронофизиотерапию, которые изучают лечебное действие природных и преформированных физических факторов с учетом структуры биоритмологических процессов в организме человека и времени назначения лечебных воздействий (Оранский И.Е., 1988, 1989, 1990; Бреус Т.К., 1992; Деряпа Н.Р. и соавт., 1985; Комаров Ф.И., 1996, 1999; Заславская Р.М., 1999; Рапопорт С.И., 2001, 2004, 2005, 2008, 2009; Шустов С.Б., 2003, 2007; Щегольков А.М., 2004, 2007, 2009; Яковлев В.А., 2001, 2003, 2005; Шалыгин Л.Д., 2011).

В литературе имеются немногочисленные сообщения о сезонных ритмах функционального состояния физиологических систем организма, о влиянии сезонного фактора на возникновение и течение заболеваний. Однако среди огромного количества литературы по сердечно-сосудистой патологии лишь в единичных работах освещается вопрос о частоте возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии в разные сезоны года и практически отсутствуют данные о влиянии климато-погодных факторов сезона на состояние защитных, приспособительных и адаптационных механизмов у больных с заболеваниями органов

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 16 29.10.2015 12:24:55
Process Black

кровообращения. Описанные в литературе рекомендации по восстановительному лечению больных с гипертонической болезнью и при её сочетании ишемической болезнью сердца на санаторно-курортном этапе не учитывают вопросы климатоадаптации, изменений функционального состояния физиологических систем организма в различные сезоны года; имеющиеся данные носят противоречивый характер, в своей основе не имеют комплексного подхода к климатобальнео-физиотерапии данной категории больных в зависимости от сезонного фактора, не учитывается результативность проводимого санаторно-курортного лечения в зависимости от сезона года. Вместе с тем потребности практической медицины настоятельно требуют дальнейшего изучения этих проблем.

На основании вышеизложенного нами было проведено другое исследование, цели и задачи которого были сформулированы следующим образом:

Цель исследования: определить и обосновать эффективность восстановительного лечения для больных с гипертонической болезнью и при её сочетании с ИБС в климатических условиях Подмосковья в зависимости от сезона года.

Задачи исследования:

1. Оценить функциональное состояние адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и протромбинового индекса, показателей «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии до и после санаторнокурортной реабилитации в различные сезоны года.
2. Проанализировать динамику изменений процессов адаптации, кардиореспираторной системы, липидного обмена и фибринолитической активности крови, психосоматического и вегетативного статуса у пациентов с сочетанием ГБ и ИБС в период санаторно-курортного лечения в зависимости от сезона года.
3. Определить и обосновать сезонные показания к направлению на санаторно-курортную реабилитацию для лиц с ГБ и при их сочетании с ИБС в климатических условиях Подмосковья.

Материалом для научной работы послужили результаты исследований, выполненные на базе Марфинского центрального военного клинического санатория МО РФ.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 17 29.10.2015 12:24:56
Process Black

ВВЕДЕНИЕ

Считается, что проблема биологического времени была поставлена более 100 лет назад основоположником эмбриологии К. Бэром. Он время тесно связывал с процессами индивидуального развития. Однако, как полагают многие, научно обоснованная идея о биологическом времени принадлежит крупнейшему русскому ученому академику В.И. Вернадскому (1932). В это понятие он включил время, связанное с жизненными явлениями, происходящими в пространстве организмов, которая характеризуется диссимметрией.

Проблема биологического времени стала интердисциплинарной проблемой, которая решается в исследованиях не только биологов, но и специалистов из других областей естествознания (философов, математиков и др.).

Согласно наиболее универсальному определению, принятому Международным обществом изучения биологических ритмов, хронобиология — наука, объективно исследующая на количественной основе механизмы биологической временной структуры, включая ритмические проявления жизни (Halberg F., Katinas G. et al., 1973). Хрономедицина, возникшая на основе хронобиологических исследований организма человека, является важнейшим направлением медико-биологической науки и имеет большое значение для практического здравоохранения. Она успешно развивается и вызывает интерес у все более широкого круга врачей. Характерной чертой хрономедицины является тесная связь с другими областями науки о человеке. Есть все основания утверждать, что дальнейший прогресс хрономедицины приведет к значительно более эффективным способам лечения и предупреждения заболеваний человека.

Кроме того, в последнее время достигнуты серьезные успехи в понимании ритмической структуры организма, многочисленные исследования во многом прояснили роль эпифиза и продуцируемого им гормона мелатонина, подробно изучены различные типы биологических ритмов: околочасовые, циркадианные, сезонные, многолетние; дальнейшее развитие получили математические методы в хронобиологии и хрономедицине.

В практическом плане сейчас, например, трудно себе представить клинику без внедрения достижений хрономедицины — холте-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 18 29.10.2015 12:24:56
Process Black

ровского мониторирования, суточного мониторирования АД и РН желудочного сока. Точная диагностика и лечение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудка невозможны без этих исследований. Разработано новое направление — биоритмологическое биоуправление, на основе которого создано принципиально новое поколение приборов, с большим успехом применяемое для диагностики и лечения различных заболеваний. Разработаны проблемы хронофармакологии и хронотерапии, биологических ритмов у новорожденных, космической биоритмологии и т.д.

К настоящему времени хронобиология добилась заметных успехов. К ним надо отнести обоснование представления о хронотипах человека, которое необходимо, например, для разработки режимов труда и отдыха людей, занятых на различных производствах в разных географических регионах. Не только медицинское, но и большое социальное значение имеет разработка представления о хронобиологической норме как об одном из объективных показателей здоровья человека. Крупным этапом стало развитие космической хронобиологии, ставшей составной частью экологии человека. Разрабатываются способы хронодиагностики, направленные па более раннее обнаружение заболеваний, хронопрофилактики, ставящей целью предупреждение заболеваний на основе данных о биоритмах организма человека. Выясняются общие и частные закономерности хронопатологии, относящиеся к механизмам нарушений биоритмов при заболеваниях, определяются возможности их коррекции. Получила развитие хронотерапия, преследующая задачу оптимизации лечения больного человека с учетом хронобиологических закономерностей.

Но, вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи в хронобиологии и хрономедицине за последнее время остаётся много не решенных проблем, касающихся вопросов сохранения и укрепления здоровья людей, ранней диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний с хробиологических позиций и т.п.

Нет сомнений, что данная монография для медицинских работников будет теоретической, практической и методологической основой для более глубокого понимания новых, современных данных, основанных на биоритмологических подходах, по диагностике, лечению, профилактике, восстановительному лечению и медицинской реабилитации, а также диспансерному наблюдению за больными с артериальной гипертензией.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 19 29.10.2015 12:24:56
Process Black

ГЛАВА 1.

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

1.1. История развития метода

Впервые измерение артериального давления (АД) у животных было осуществлено в 1733 г. английским священником С. Хэлсом, который вводил в артерию лошадей и собак латунную трубку, соединенную резиновым шлангом с вертикально установленной стеклянной трубкой. В 1828 г. Ж. Пуазейл использовал для измерения АД U-образный ртутный манометр и выражал величину давления в миллиметрах ртутного столба, что в последующем было повсеместно принято. А. Февр в 1856 г. впервые измерил АД у человека во время ампутации бедра. Разумеется, прямые методы регистрации кровяного давления, требовавшие введения канюли в просвет артерии, не могли найти сколь-нибудь широкого клинического применения.

Первый бескровный метод определения АД был предложен Е. Мареем в 1876 г. Он помещал предплечье обследуемого в плетизмограф, заполненный теплой водой, и с помощью сложного и хрупкого механизма записывал осциллограмму, по которой определял

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 20 29.10.2015 12:24:57
Process Black

величину минимального, среднего гемодинамического и максимального АД. К сожалению, форма осциллограммы, поддававшаяся расшифровке, получалась не более чем у четверти пациентов, поэтому метод Марея также не получил широкого распространения (С.Б. Шустов и соавт., 1997, 2004).

В 1896 г. С. Рива-Роччи предложил способ, основанный на применении манометра оригинальной конструкции и эластичной манжеты. Он заключался в сжатии плечевой артерии резиновой манжетой шириной 4–5 см, заключенной в футляр из ткани. При подъеме и спуске давления в манжете фиксировали его величины — в момент исчезновения пульса на лучевой артерии, а затем при его появлении. Средняя арифметическая этих двух величин оценивалась как систолическое давление в плечевой артерии. Показатели АД, полученные методом Рива-Роччи, значительно превышали истинную величину. Работами Ф. Реклингаузена было показано, что более точные результаты можно получить при ширине манжеты не менее 12 см.

Новая эпоха в измерении АД началась в 1905 г., когда Н.С. Коротковым на межкафедральном заседании Военно-медицинской академии было сообщено о звуковых феноменах, возникающих при сдавлении манжетой плечевой артерии. Следует отметить, что Николай Сергеевич Коротков под руководством М.В. Яновского разработал звуковой метод определения артериального давления. Способ измерения кровяного давления был представлен всего лишь в 154 словах — менее чем странице текста в реферате сообщения под названием «К вопросу о методе исследования кровяного давления», опубликованного в журнале «Известия Императорской Военно-медицинской академии» (т. 11, № 4, 1905, с. 365) в Петербурге:

На основании своих наблюдений докладчик пришёл к тому заключению, что вполне сжатая артерия в нормальных условиях не даёт никаких звуков. Воспользовавшись этим явлением, он предлагает звуковой метод определения кровяного давления на людях.

Рукав Рива-Роччи накладывается на среднюю треть плеча; давление в рукаве быстро повышается до полного прекращения кровообращения ниже рукава. Затем, предоставив ртути манометра падать, детским стетоскопом исследователь выслушивает артерию тотчас ниже рукава. Сперва не слышно никаких звуков. При падении ртути манометра до известной высоты появляются первые короткие тоны, появление которых указывает на прохождение части пульсовой вол-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 21 29.10.2015 12:24:57
Process Black

ны под рукавом. Следовательно, цифры манометра, при которых появился первый тон, соответствуют максимальному давлению. При дальнейшем падении ртути в манометре слышатся систолические компрессионные шумы, которые переходят снова в тоны (вторые). Наконец, все звуки исчезают. Время исчезновения звуков указывает на свободную проходимость пульсовой волны; другими словами, в момент исчезновения звуков минимальное кровяное давление превысило давление в рукаве. Следовательно, цифры манометра в это время соответствуют минимальному кровяному давлению. Опыты на животных дали положительные результаты. Первые звуки-тоны появляются (на 10–12 мм рт. ст.) раньше, нежели пульс, для ощущения которого на лучевой артерии требуется прорыв большей части пульсовой волны.

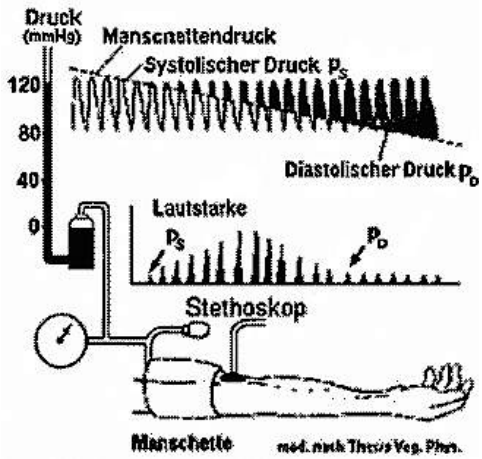


Рисунок Н.С. Короткова, поясняющий принцип измерения артериального давления.

ОПЫТЪ
ОПРЕДѢЛЕНІЯ СИЛЫ

Титульный лист докторской диссертации Н.С. Короткова с посвящением проф. Фёдорову.

Следует отметить, что к сожалению, защитить докторскую диссертацию Николай Сергеевич смог только спустя пять лет после открытия им звукового метода определения артериального давления.

Как он сам признал в предисловии к диссертации, причиной тому были «печально сложившиеся обстоятельства». Его подкосил туберкулёз лёгких. Две военные компании, напряжённый труд, тяжёлые условия жизни сделали своё дело. Лишь в мае 1910 года он защитил диссертацию в Военно-медицинской академии на степень доктора медицины «Опыт определения силы артериальных коллатералей», которую официальные оппоненты-профессор В.А. Оппель, С.П. Фёдоров и приват-доцент Н.Н. Петров во время защиты 15 мая единодушно признали выдающейся. Уже 22 мая 1910 года конференция академии постановила выдать Н.С. Короткову диплом доктора медицины.

Метод Короткова до сих пор лежит в основе большинства приборов по измерению кровяного давления. Звуки, слышимые при измерении, получили название тонов Короткова.

Данные Н.С. Короткова были правильно оценены и в дальнейшем изучены М.В. Яновским. Было установлено, что если поднять давление в манжете на 20–30 мм рт. ст. выше систолического, а затем постепенно снижать его, то при уравнивании давления в манжете с систолическим АД в плечевой артерии в дистальном отрезке сосуда появляются тоны — первая фаза феномена Короткова. При дальнейшем снижении давления в манжете тоны сменяются шумами (вторая фаза), затем появляются громкие тоны (третья фаза), переходящие в глухие тоны (четвертая фаза), и, наконец, звуки исчезают (пятая фаза по Короткову).

Начало первой фазы соответствует систолическому АД. Что касается диастолического давления, то в литературе нет единой точки зрения относительно его регистрации. Согласно «классической» точке зрения (Ефимова И.А., 1986), диастолическое давление должно фиксироваться в начале четвертой фазы феномена Короткова. Однако имеются данные, что при этом величина диастолического давления превышает истинную на 5–10 мм рт. ст. Б.И. Шулутко и Ю.Л. Перов (1993) рекомендуют регистрировать минимальное АД в момент исчезновения тонов. Это положение разделяется Комитетом экспертов ВОЗ (1980). Следует отметить, что в ряде случаев четвертая и пятая фазы звуков Короткова совпадают. В ситуациях, когда между 4-й и 5-й фазами тонов (по Короткову) существует значительный разрыв, М.С. Кушаковский (1983) предлагает учитывать оба показателя диастолического давления.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 23 29.10.2015 12:25:02
Process Black

Метод Н.С. Короткова является общепризнанным в мире, доказана высокая сопоставимость результатов, получаемых при использовании этого способа и прямых, или «кровавых», методов.

Помимо регистрации систолического и диастолического АД, целесообразно рассчитывать среднее гемодинамическое давление, определяемое как та его величина, которая при отсутствии пульсовых колебаний была бы способна дать такой же гемодинамический эффект, какой наблюдается при естественном кровообращении. С этой целью используют следующие формулы:

Хикэма: Ср = ДАД + 1/3 ПД
Вецлера и Богера: Ср = 0.42САД + 0,58ДАД.

Нередко используют и такую формулу, эквивалентную предыдущей (Ефимова И.А., 1986):

Ср = ДАД+0,42ПД.

В 1935 г. Н.Н. Савицким был разработан тахоосциллографический метод определения АД, и совместно с сотрудниками Ленинградского института точной механики и оптики создан прибор для его регистрации. Метод Н.Н. Савицкого отличается от осциллографических способов измерения АД тем, что регистрируется не изменение объема сосуда, расположенного под манжетой, а скорость этих объемных изменений. Тахоосциллография позволяет определять шесть параметров кровяного давления: *минимальное*, *среднее гемодинамическое*, *боковое систолическое*, *максимальное*, *истинное пульсовое АД* и *гемодинайический удар*. Подробное описание методики можно найти в соответствующих руководствах (Савицкий Н.Н, 1956, 1974; Виноградова Т.С., 1986). Способ Н.Н. Савицкого имеет привлекательные стороны: графическое документирование величины артериального давления, определение шести показателей АД. Однако для снятия тахоосциллограммы требуется стационарный аппарат, определенное время уходит на расшифровку кривых. В связи с этим в настоящее время тахоосциллографический метод имеет весьма ограниченное применение.

В последние годы появилось много автоматических и полуавтоматических приборов для измерения АД, основанных на звуковом методе Короткова. Некоторые такие аппараты приспособлены для суточного мониторирования АД, в том числе и в амбулаторных усло-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 24 29.10.2015 12:25:02
Process Black

виях, что значительно расширяет возможности диагностики гипертензии и оценки эффективности проводимой терапии (С.Б. Шустов и сооавт., 1997, 2004).

Изучение проблемы артериальной гипертензии тесно связано с решением вопроса о нормативах АД, ибо одним из основных признаков ГБ является повышение АД. Вопрос о нормативах АД очень сложен, поскольку, как писал А.Л. Мясников (1965), « ... в сущности нет ясной границы между величинами АД, которые надо считать для данного возраста физиологическими, и величинами АД, которые следует считать для данного возраста патологическими». Тем самым АЛ. Мясников подчеркивал условность деления АД на нормальное и патологическое. Особенно затруднительна дифференциация между нормотензией и гипертензией в старших возрастных группах.

Хорошо известно, что на величину АД оказывают влияние многие факторы: возраст, пол, степень физического напряжения, эмоциональное состояние, температура окружающей среды, величина барометрического давления. Значение АД в различной степени варьирует в зависимости от времени суток, изменения положения тела, а также от методов и условий измерения. Учитывая это, можно представить себе трудности, с которыми сопряжено установление нормальных пределов колебаний АД.

При массовых обследованиях определяется так называемое *случайное (обычное)* давление, подверженное значительным колебаниям. Считается, что *измерения случайного АД* при массовых диспансеризациях населения позволят выявить *людей с* артериальной гипертензией *при соблюдении методических принципов его определения и интерпретации*: в положении сидя, *после 5-минутного отдыха*, в тихой комнате, в спокойной обстановке, когда эмоциональнее факторы максимально исключены. *Определение АД по Яновскому-Короткову предполагает трехкратную регистрацию АД* с короткими с интервалами при этом *учитываются наименьшие величины*, тем самым исключается прессорный эффект от сжатия сосуда манжетой. Время каждого измерения артериального давления *не должно превышать 1 мин*.

Величина АД, полученная в сидячем положении обследуемого, сравнивается с показателями в положении лежа, что дает определенную диагностическую информацию.

Большое диагностическое значение имеет изменение *базисного* (основного) артериального давления, определяемого утром, натощак, в положении лежа, то есть в условиях основного обмена.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 25 29.10.2015 12:25:02
Process Black

Давление, определяемое в условиях, близких к основному обмену, получило название *околобазисного,* а разница между случайным и базисным давлением — *дополнительного* АД.

Определяя АД, следует учитывать его суточные колебания. У большей части здоровых людей (70%) АД достигает максимальных значений в вечерние часы (22.00–23.00 ч), а минимальных — в ночные (2.00–3.00 ч). Значительно реже встречаются другие типы суточных изменений АД. Наиболее стабильными в течение суток являются *среднее* и *боковое* АД. Колебания максимального АД в течение суток, как правило, не превышают 20 мм рт. ст., а минимального — 10 мм рт. ст. (С.Б. Шустов и соавт.. 1997, 2004).

Многие исследователи занимались проблемой нормативов артериального давления. Так, Г.Ф. Ланг (1950) условно считал повышенным давление, начиная со 140 мм рт.ст. для максимального АД и выше 85 мм рт.ст. для минимального АД. З.М. Волынский и соавт. (1958) на основании статистической обработки данных, полученных при измерении АД у 109 тыс. жителей г. Ленинграда различного возраста, предложили формулы для расчета «идеальных» возрастных уровней АД:

максимальное $\boldsymbol{АД = 102 + (0{,}6 \times}$ *возраст, лет*$\boldsymbol{)}$;
минимальное $\boldsymbol{АД = 63 + (0{,}4 \times}$ *возраст, лет*$\boldsymbol{)}$.

Результаты, полученные московскими и ленинградскими клиницистами, позволили установить *верхние и нижние границы случайного АД у здоровых людей в зависимости от возраста*:

Возраст (лет)	Показатели АД (мм рт. ст.)
17-18	129/79
19-39	134/84
40-49	139/84
50-59	144/89
60 и более	149/89

Средний уровень АД у обследуемых в возрасте 80 лет и старше составлял 153/78 мм рт. ст.

Определение степени повышения АД

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 26 29.10.2015 12:25:03
Process Black

общества кардиологов 2010 года далее представлена квалификация и критерии установления диагноза артериальная гипертензия.

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице 1. Если значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории. Наиболее точно степень АГ может быть определена только у пациентов с впервые диагностированной АГ и у больных, не принимающих АГП. Результаты суточного мониторирования АД (СМАД) и самостоятельных измерений АД больными на дому могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении. Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, измерений АД, сделанных врачом и самим пациентом в домашних условиях, различны. О наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствует среднесуточное АД ≥130/80 мм рт. ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях АД ≥135/85 мм рт. ст. и при измерении медицинским работником АД ≥140/90 мм рт. ст. (таблица 2). Следует иметь в виду, что критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь, начиная с величины 115/75 мм рт. ст. Однако использование классификации уровня АД упрощает диагностику и лечение АГ в повседневной практике.

Таблица 1.

Классификация уровней АД, мм рт. ст.

Категория АД	Систолическое АД		Диастолическое АД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ*	≥140	и	<90

Обозначения: * — ИСАГ должна классифицироваться на 1, 2, 3 степень согласно уровню систолического АД.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 27 29.10.2015 12:25:04
Process Black

Таблица 2.

Пороговые уровни АД (в мм рт. ст.) для диагностики АГ по данным различных методов измерения

Показатель	Систолическое АД		Диастолическое АД
Клиническое или офисное АД	140	и/или	90
СМАД: среднесуточное АД	125–130	и/или	80
Дневное АД	130–135	и/или	85
Ночное АД	120	и/или	70
Домашнее АД	130–135	и/или	85

Значение артериального давления у детей (нормотензия):

– новорожденные — 70/85;
– дети от одного года до 5 лет — 80 + 2n;
– дети от одного года до 5 лет — 80 + 2n;
– дети от 5 до 15 лет — 100 + n

(n — число лет)

Сфигмоманометрия появилась почти три столетия назад, но общепринятый метод измерения артериального давления, с которым мы так хорошо знакомы, был введен в клиническую практику итальянцем Рива-Роччи более столетия тому назад — в 1896 году, а затем модифицирован в 1905 году русским врачом Н.С. Коротковым, о чём было указано ранее. Сейчас трудно себе представить, что, когда сфигмоманометрия впервые была введена в клиническую практику, она была воспринята как нововведение, которое не имеет большого будущего. В 1895 году один современник, признавая, что "врач средних лет, достигший больших успехов в работе, постепенно и необратимо теряет чувствительность кончиков пальцев из-за повторных приступов подагрического неврита", тем не менее, выражал все же сомнение в том, что новое изобретение будет с восторгом принято "утомленными работой и низкой зарплатой врачами общей практики, которые и без того нагружены термометром, стетоскопом etc., etc., etc...". Тем не менее, этот метод пережил целое столетие, заслужив репутацию метода, внесшего в развитие науки о сердце и сосудах, больше, чем любой другой способ измерения в клинической медицине. Измерение артериального давления — один из немногих научно обоснованных методов измерения, которым пользуется большинство врачей для клинической оценки состояния больного. Измерение артериального давления занимает больше времени в работе медицинских сестер

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 28 29.10.2015 12:25:04
Process Black

в палатах клинических отделений, приемных отделений и скорой помощи, в кабинетах приема амбулаторных больных, чем любой другой метод обследования. То же самое можно сказать и о практике семейного врача. Последствия решений, принятых на основании данных измерения артериального давления, могут иметь большое значение для лечения больного не только в ближайшее время, но и повлиять на качество жизни больного на все последующее время. Ртутный сфигмоманометр, так хорошо и долго служивший нам, теперь перекочевывает на полки музеев, и наступает эра новых способов измерения артериального давления. Этому способствуют три рода причин. *Во-первых*, под влиянием сторонников охраны окружающей среды, настаивающих на прекращении использования ртути как токсического вещества, решение о запрете использования ртутных манометров в конце концов было принято в скандинавских странах. *Во-вторых*, точные автоматические приспособления скоро заменят этот стандартный метод измерения артериального давления. Несмотря на все почтение, которое мы должны к нему питать, он отличается большой неточностью, что обусловлено субъективным фактором — зависимостью от лица, использующего этот метод. *В-третьих*, развитие компьютерного обеспечения, предназначенного для регистрации артериального давления на протяжении определенных периодов времени, показало, что однократное измерение артериального давления может вводить в заблуждение врача. С появлением метода амбулаторного мониторирования артериального давления ***(АМАД)*** было установлено, что на уровни артериального давления влияет большое количество факторов, в том числе активность обследуемого, сон и тревожное состояние. Таким образом, внимание врачей в настоящее время обращено не на отдельные *случайные* измерения артериального давления, выполненные в необычных для больного условиях, а *на профили изменений уровней артериального давления за определенный период времени*. Такой подход завоевал признание, так как стало ясно, что показатели ***АМАД*** позволяют точнее прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений, чем обычный метод однократного измерения артериального давления (Г. Биверс и соавт., 2005).

Исторические вехи измерения артериального давления

1733: Священник Стивен Хэйлс выполнил свой знаменитый опыт, показав, что кровь поднимается на высоту 8 футов 3 дюйма по стеклянной трубке, введенной в артерию лошади.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 29 29.10.2015 12:25:05
Process Black

1828: Жан-Леонар Мари Пуазейль впервые выполнил прямое измерение артериального давления у животных с помощью ртутного сфигмоманометра.

1847: Карл Людвиг ввел в клиническую практику кимограф.

1855: Карл Фирордт ввел в врачебную практику сфигмограф.

1856: А.Февр впервые измерил АД у человека во время ампутации бедра.

1850-90: Усовершенствоваание сфигмографа Этьеном Мареем, М.Ш. Магомедом и Робертом Эллисом Даджоном.

1880: Самуил Зикфрид Карл фон Баш ввел в врачебную практику "Сфигмоманометр".

1876: Первый бескровный метод определения АД у человека был предложен Э. Мареем.

1880-90: Модификация сфигмоманометра Самуила Зикфрида Карла фон Баша была осуществлена Пьером Карлом Эдуардом Потейном, А.В. Хиллом и Робертом Эллисом Барнардом.

1896: Сципионе Рива-Роччи ввел в врачебную практику ртутный сфогмоманометр с надувной манжеткой шириной 4–5 см. для пережатия плеча больного, что позволило регистрировать уровень систолического артериального давления (показатели АД превышали истинную величину).

1896-90: Ф.Реклингаузен показал, что более точные результаты измерений АД у человека регистрируются при ширене манжет не менее 12 см.

1897: А.В. Хилл и Р.Э. Барнард изобрели анероидный сфигмоманометр с пережатием плеча.

1904: Теодор Джейнвэй впервые обратил внимание на колебания уровней артериального давления и необычную его реакцию на такие стрессовые ситуации, как хирургическое вмешательство, курение табака и состояние тревоги.

1905: Русский врач-хирург Николай Сергеевич Коротков представил в Медико-Хирургической Академии в Санкт-Петербурге аускультативный метод измерения уровней систолического и диастолического артериального давления.

1935: Русский терапевт Николай Николаевич Савицкий разработал тахоосциллографический метод определения АД и ввёл в клиническую практику прибор «Тахоосциллограф».

1940: Эйман и Голдшайн показали, что уровень артериального давления, измеренного у больного в домашних условиях, ниже, чем при обследовании в клинике.

1944: Смерк оценил динамику показателей артериального давления благодаря измерению у обследуемого уровня его базального артериального давления.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 30 29.10.2015 12:25:05
Process Black

1964: Джордж Пиккеринг впервые показал, что в состоянии сна уровни артериального давления постоянно и значительно понижаются.

1964: Хинман описал первую по-настоящему портативную амбулаторную систему для неинвазивного измерения артериального давления — Ремлер.

1991: Описаны нормальные уровни артериального давления, измеренные с помощью АМАД.

1992: Амбулаторное мониторирование артериального давления (АМАД) — перешло из разряда научных исследований в клиническую практику.

1997: Показано, что на основании данных АМАД больному потребуется меньше лекарств, чем он получает на основании измерения артериального давления общепринятым методом.

1998: Показатели АМАД дают более точный прогноз для обследуемых, чем данные измерения у них артериального давления общепринятым методом.

1.2. Сфигмоманометрия: общие особенности для всех методов измерения

Методы измерения артериального давления

Большинство устройств для измерения артериального давления работают на одном и том же принципе, а именно: артерия конечности (плеча, запястья, пальца, бедра) пережимается с помощью надувной манжетки для того, чтобы измерить артериальное давление либо осциллометрическим способом, либо путем регистрации тонов Короткова во время постепенного выпуска воздуха из манжетки. Можно использовать и другие способы, для выполнения которых не обязательно пережимать артерию, например, анализ формы пульсовой волны, но эти методы не нашли широкого применения в клинической практике. *Все современные методы измерения артериального давления проистекают от общепринятой методики измерения артериального давления аускультативным способом, и, более того, все новые методы не должны по своей точности уступать традиционному методу измерения артериального давления ртутным сфигмоманометром*. Со

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 31 29.10.2015 12:25:05
Process Black

времени введения в клиническую практику сфигмонометрии, самыми популярными приборами для измерения артериального давления оставались ртутные и анероидные сфигмоманометры.

Факторы, влияющие на результаты измерения артериального давления

Независимо от того, какое устройство применяется для измерения артериального давления, надо иметь в виду, что артериальное давление — это переменная гемодинамическая величина, на которую влияет множество факторов, и не в последнюю очередь, условия, при которых производится само измерение. *Влияние этих факторов на результат измерения артериального давления часто бывает весьма значительным; вызывая повышение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного*. Если такие факторы не распознать, можно ошибочно поставить обследуемому диагноз АГ и назначить ему ненужное лечение. Эти факторы надо обязательно принимать во внимание во всех условиях измерения артериального давления — при самостоятельном измерении больным, либо общепринятым методом медицинским персоналом, либо с использованием автоматических устройств во время проведения врачом хирургического вмешательства, либо во время амбулаторного приема в кабинете врача, в условиях оказания неотложной помощи, в стационаре или в госпитале, где для измерения артериального давления используется самое сложное оборудование (Г. Биверс и соавт., 2005).

Важные факторы, влияющие на результаты измерения артериального давления

- *Свойственные больному колебания уровня АД.*
- *Защитная реакция обследуемого.*
- *Недостатки использованного прибора для измерения АД.*
- *Точность прибора для измерения АД.*
- *У некоторых больных, например у пожилых, трудно измерить АД.*

Изменчивость артериального давления

Измеряя артериальное давление, надо иметь в виду, что при повторных измерениях оно может изменяться в зависимости от дыхания, эмоционального состояния обследуемого, физической нагрузки, приема пищи, курения табака, приема алкоголя, повышения темпе-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 32 29.10.2015 12:25:06
Process Black

ратуры тела, боли и растяжения мочевого пузыря. На величину артериального давления оказывают влияние также такие факторы, как возраст, расовая принадлежность и суточные колебания давления. Обычно уровни артериального давления самые низкие во время сна. На все перечисленные факторы не всегда можно воздействовать, но следует принимать их во внимание, решая, надо ли учитывать измеренную величину уровня артериального давления или же следует провести другое более тщательное измерение.

Насколько это практически возможно, измерение артериального давления следует проводить при пребывании больного в спокойном состоянии, в тихом помещении при комфортной температуре и после короткого периода отдыха. Если же это по каким-то причинам невозможно, то рядом с записью величины артериального давления необходимо сделать пометку — например, «АД 154/92, правая рука, фаза V (больной очень нервничает)».

Феномен «Гипертония на белый халат»

Тревога и беспокойство могут иногда привести к подъему артериального давления до 30 мм рт. ст. от исходного. Такое повышение уровня артериального давления может рассматриваться как физиологическая реакция человека. Часто ее называют феноменом «борьбы или бегства» или реакцией «тревоги» либо «защиты». Обычно такая реакция наблюдается в условиях оказания помощи на месте катастрофы и других чрезвычайных ситуациях, в приемных отделениях больниц, когда больные напуганы и испытывают страх и тревогу. Иногда подобный феномен можно наблюдать также при выполнении семейным врачом несложных хирургических манипуляций или даже на амбулаторном приеме у врача. Эта реакция может отмечаться, как у лиц с нормальным артериальным давлением, так и с гипертонией. Степень выраженности такой реакции у больных значительно различается — вплоть до полного ее отсутствия в большинстве случаев. Она обычно снижена или отсутствует, если больного успокоить и ознакомить его с методом сфигмометрии и с деталями предстоящего измерения артериального давления. В практической деятельности врача важно, чтобы решение о снижении повышенного уровня артериального давления и особенно о применении антигипертензивных препаратов никогда не принималось на основании измерений артериального давления в условиях, когда у обследуемого может появиться реакция защиты.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 33 29.10.2015 12:25:06
Process Black

«Гипертония на белый халат» — это состояние, при котором обследуемый с нормальным артериальным давлением становится "гипертоником" во время измерения артериального давления, которое возвращается к норме, как только он покидает стены лечебного учреждения. Лучше всего это состояние выявляется с помощью АМАД при соблюдении обычного режима для обследуемого лица. По-видимому, в общей популяции не существует групп, не подверженных возможности развития у них феномена "гипертонии на белый халат". Это могут быть молодые и пожилые лица, с нормальным артериальным давлением и с АГ, а также беременные женщины. Очень важно исключить развитие феномена "гипертонии на белый халат" у молодых лиц с пограничными значениями артериального давления при измерении его общепринятыми методами. Следует иметь в виду, что нет никаких других диагностических возможностей для выявления лиц с этим феноменом, кроме как измерения у них артериального давления вне лечебных учреждений, то есть когда обследуемый самостоятельно измеряет артериальное давление у себя дома, либо применяется метод АМАД, что является наилучшим способом. Больным, которым собираются выставить диагноз АГ на основании общепринятого метода измерения артериального давления, но у них подозревается развитие феномена "гипертонии на белый халат", нужно, если имеется такая возможность, провести измерение артериального давления с помощью метода АМАД, причем до того, как им "наклеят ярлык" больного АГ, и особенно до назначения таким лицам антигииертензивных средств (Г. Биверс и соавт., 2005).

Положение больного во время измерения артериального давления

Положение больного влияет на результат измерения артериального давления, при этом имеется тенденция его повышения при переходе из горизонтального положения в положение сидя или стоя. Однако у большинства людей *измерение артериального давления в разных положениях не приводит к значительным ошибкам, если рука, на которой измеряется артериальное давление, располагается на уровне сердца, ладонью вверх*. Тем не менее, рекомендуется, чтобы положение каждого больного было стандартным. Обычно артериальное давление измеряют в положении больного сидя. Независимо от его положения, он должен чувствовать себя комфортно. *При измерении давления в положении сидя спина должна иметь опору*, т.к. любые формы изоме-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 34 29.10.2015 12:25:06
Process Black

трических упражнений вызывают немедленное повышение артериального давления. *Средняя точка плеча должна находиться на уровне сердца (4-е межреберье). В положении лёжа рука* должна располагаться *вдоль тела* и быть слегка поднятой до уровня соответствующего середине груди (под плечо и локоть можно подложить небольшую подушечку). Нет общего правила о том, сколько времени больной должен находиться в избранном положении до проведения измерения артериального давления, но обычно рекомендуют, чтобы это были *пять–десять минут для положения лежа, пять минут для положения сидя и одна–две минуты для положения стоя*. Некоторые антигипертензивные препараты вызывают постуральную гипотонию, и когда ее можно ожидать, артериальное давление рекомендуется измерять у больного в положениях как лежа, так и стоя.

Поддержание руки

Если рука, на которой измеряется артериальное давление, не имеет опоры, как это часто бывает при измерении его в положении сидя или стоя, то ее мышцы подвергаются изометрической нагрузке, что приводит к повышению уровня артериального давления и увеличению частоты сердечных сокращений. *Если рука вытянута и не имеет опоры, то при измерении уровень диастолического давления может оказаться на 10% выше истинного. Эффект изометрической нагрузки выше у лиц с АГ и у принимающих бета-блокаторы. Таким образом, очень важно, чтобы рука находилась на опоре*. На практике это лучше всего достигается благодаря тому, что измеряющий поддерживает под локоть руку обследуемого, на которой измеряется давление или сам обследуемый подставляет кулак другой руки под локоть той руки, где измеряется АД. При проведении научных исследований для поддержки руки во время измерения артериального давления рекомендуется пользоваться специальными подставками.

Положение руки

Рука должна располагаться горизонтально на уровне сердца, ладонью вверх, то есть на уровне середины грудины. Слишком низкое положение руки по отношению к уровню сердца приводит к завышенным результатам измерения показателей систолического и диастолического давления, а слишком высокое — к заниженным результатам. *Амплитуда такой ошибки может достигать 10 мм рт. ст. как для систолического, так и диастолического давления*. Этот источник ошибок приоб-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 35 29.10.2015 12:25:07
Process Black

ретает особенную важность при измерении артериального давления в положении сидя или стоя, когда рука больного может быть опущена вдоль тела. Однако в некоторых исследованиях было показано, что даже в положении лежа на спине можно получить ошибку в 5 мм рт. ст. для диастолического давления, если рука больного не поддерживается на уровне сердца. Положение руки приобрело особую важность в связи с разработкой приборов для самостоятельного измерения артериального давления на запястье. Ввиду исключительной простоты эти приборы завоевали большую популярность среди населения. Многие такие приборы дают неточные результаты, причем ошибка может особенно возрастать, если во время измерения артериального давления запястье располагается не на уровне сердца.

На какой руке следует измерять артериальное давление

На этот вопрос нет определенного ответа, так как в нескольких специальных исследованиях (но не во всех) получены значительные различия в уровнях артериального давления при одновременном измерении его на обеих руках. Величина такого различия может меняться, что делает этот вопрос еще более проблематичным. *Классический подход определения АД по М.В. Яновскому-Н.С. Короткову предусматривает трехкратную регистрацию АД только на одной руке* с короткими интервалами (не менее 2 минут) между измерениями при этом учитываются наименьшие величины из трех измерений, как систалического, так и диастолического АД. Время каждого измерения артериального давления не должно превышать 1 минуты. Ряд авторов рекомендуют *при первичном осмотре измерять артериальное давление на обеих руках*, и если при сравнении показателей *на обеих руках различие между ними после трех измерений превышает 20 мм для систолического и 10 мм для диастолического давления, то больного следует направить в стационар* для более тщательного обследования. *Нередко* поступают следующим образом, если давление на руках различно, то *учитывают более высокие показатели. В случае, если АД на руках повышено, необходимо определить его и на ногах* (для исключения коарктации аорты). Для этого пациента укладывают на живот, а манжетку располагают на бедре так, чтобы ее нижний край был выше наколенника. Центр резинового мешка должен находиться над бедренной артерией. Микрофонная часть фонендоскопа — в подколенной ямке. Необходимо отметить, что систолическое давление, измеренное на бедре, выше систолического АД, зарегистрированного на

руке, на величину гемодинамического удара. *Диастолическое давление на бедре примерно такое же, как и на плече. Однако эта разница может быть значительной (10–20 мм рт. ст.) вследствие преобладания окружности бедра над окружностью плеча.*

Манжетка и баллон

Манжетка — это футляр из неэластичной материи, который обертывают вокруг плеча; внутри этого футляра помещается надувной резиновый баллон. Чаще всего манжетку фиксируют с помощью "липучек" Велкро, расположенных на соприкасающихся поверхностях манжетки, после оборота конечной части манжетки вокруг предплечья, и, редко — с помощью крючков. Поверхности Велкро должны обеспечивать прочное сцепление; если же фиксация ослабевает, то манжетку надо менять. Конструкция должна предусматривать возможность извлекать баллон из манжетки, чтобы время от времени ее можно было стирать.

«Манжеточная гипертония»

Как бы ни были сложны приборы, применяющиеся для измерения артериального давления, если их показания зависят от полного сдавления манжеткой артерии (как это в действительности и бывает у большинства приборов), то ошибка может быть обусловлена неправильным наложением манжетки, при этом часто имеет значение слишком большая или очень короткая длина баллона, расположенного внутри манжетки, относительно окружности руки. Обзор литературы, посвященной ошибкам измерения артериального давления, обобщающий столетний опыт применения надувных

Таблица 3.
Рекомендуемые размеры баллона. (Данные воспроизведены из: O'Brien E., Petrie J., Littler W.A. et al. Blood Pressure Measurement: Recommendation of the British Hypertension Society. London: BMJ Books, 1997)

Размеры (см)	Обследуемые	Максимальная окружность плеча (см)
4 x 13	Маленькие дети	17
10 x 18	Дети школьного возраста	
	Худощавые взрослые	26
12 x 26	Большинство взрослых	33
12 x 40	Взрослые с ожирением	50

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 37 29.10.2015 12:25:07
Process Black

манжеток с баллонами неподходящих размеров для руки обследуемого, показал, что неправильный выбор манжетки является источником серьезных ошибок, неизбежно приводящих к неправильной постановке диагноза в лечебной практике и к неправильным выводам в научных исследованиях. Доказано, что использование слишком узкого или слишком короткого баллона внутри манжетки приводит к завышению результатов измерения артериального давления — к так называемой "манжеточной гипертонии". К настоящему времени накапливается также все больше данных о том, что использование слишком широкого или длинного баллона внутри манжетки приводит к занижению результатов измерения артериального давления. Использование узких и коротких баллонов приводит к тому, что лицам с нормальным давлением ставится диагноз АГ, а применение длинных и широких баллонов, напротив, приводит к тому, что больных АГ относят к лицам с нормальным артериальным давлением. И в том и другом случае это оказывает серьезное влияние на данные по эпидемиологии АГ и на качество врачебной помощи населению (Г. Биверс и соавт., 2005).

Несоответствие размера надувного баллона и руки

- *Баллон слишком мал — завышенный результат измерения артериального давления.*
- *Баллон слишком велик — заниженный результат измерения артериального давления.*
- *Баллоны чаще бывают меньшего размера и реже большего размера по отношению к размеру руки обследуемого, то есть результаты измерения артериального давления чаще бывают завышенными, чем заниженными.*

При измерении артериального давления у пациентов желательно выбрать соотвтетвующий размер манжеты (резиновая часть должна быть не менее 2/3 длины предплечья и не менее 3/4 окружности руки или должна охватывать не менее 80% окружности плеча). Манжетка накладывается на плечо на уровне сердца, нижний край её на 2 см выше локтевого сгиба. Между манжеткой и поверхностью плеча должно помещаться два пальца (для детей и взрослых с маленьким объемом руки — один палец). Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нуле.

На протяжении ста лет предпринимались неоднократные попытки преодолеть этот недостаток, вызываемый неправильным на-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 38 29.10.2015 12:25:08
Process Black

ложением манжетки при измерении артериального давления, но добиться идеального подхода к решению проблемы до сих пор так и не удалось. Среди таких попыток следует упомянуть введение поправочных коэффициентов, применение манжеток разных размеров, манжеток со сменными различающимися по размеру баллонами, а также манжеток, пригодных для большинства рук.

Перспективное предложение — «Регулируемая манжетка»

Учитывая литературные данные, на основании имеющегося прогресса в конструировании манжеток недавно была предложена конструкция "регулируемой манжетки", которую можно будет использовать для измерения артериального давления у взрослых с любой окружностью плеча. Один из вариантов такой манжетки в настоящее время проходит испытания (AC Cosor and Sons Ltd (Surgical), London, UK).

Измерение артериального давления в различных группах населения

Измерение артериального давления в определенных группах населения сопряжено со значительными трудностями. Это зависит от возраста, телосложения обследуемого или же от изменений артериального давления, вызванных гемодинамическими нарушениями в других частях сердечно-сосудистой системы. Во многих подгруппах населения у лиц с гипертнией могут быть особенности, которые влияют на точность измерения артериального давления. Это касается больных с заболеваниями почек и сахарным диабетом, женщин в состоянии преэклампсии, молодых людей с "ложной" АГ и беременных женщин. Однако в данном разделе главы эта проблема будет обсуждаться лишь в отношении детей, лиц пожилого возраста пациентов с ожирением, больных с аритмиями, а также беременных женщин (Г. Биверс и соавт., 2005).

Дети

Измерение артериального давления у детей сопряжено с рядом трудностей. Вариабельность его намного больше, чем у взрослых, поэтому результат однократного измерения артериального давления вряд ли отражает его истинную величину. Кроме того, высокая вариабельность артериального давления приводит к тому, что у детей отмечается более выраженная тенденция к регрессии этих показателей к средней величине. Для измерения артериального давления у детей рекоменду-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 39 29.10.2015 12:25:08
Process Black

ют пользоваться, в основном, обычными сфигмоманометрами, но показатели систолического давления воспроизводятся точнее и лучше, чем диастолического. Особое значение имеет размер манжетки. Поэтому при измерении артериального давления у детей в возрасте от 0 до 14 лет необходимо иметь в распоряжении три манжетки с размерами баллона 4 × 13 см, 10 × 18 см и манжетку для взрослых с баллоном размером 12 × 26 см. Надо использовать самые широкие манжетки. У всех детей в возрасте до одного года и у многих детей моложе пяти лет невозможно достоверно выслушать тоны Короткова. У детей и при некоторых патологических состояниях у взрослых невозможно определить 5-ю фазу, тогда следует попытаться определить 4-ю фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов. Если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью; затем измерение повторяют. Не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.

В таких случаях применение общепринятой сфигмометрии невозможно, а более точными для измерения артериального давления являются другие методы: допплеровское ультразвуковое исследование или осциллометрические способы.

Особенности выполнения методики измерения АД у детей до 18 лет

Артериальное давление рекомендуется измерять в одни и те же часы суток, после 10–15 минутного отдыха, на правой руке (первый раз на обеих руках), трехкратно с интервалом в 3 мин. Предпочтительнее располагать манжету на уровне сердца. Между манжеткой и поверхностью плеча должен помещаться один палец.

Для определения артериального давления у детей используют возрастные манжеты. Ширина манжеты должна составлять половину окружности плеча ребенка. Манжета тонометра должна соответствовать возрасту и должна быть равна 1/2 окружности плеча. Выпускаются специальные, соответствующие возрасту манжеты шириной 3,5–13 см. Размеры манжеты для измерения артериального давления:

до 1 года — 2,5 см;
от 1 до 3 лет — 5–6 см;
от 4 до 7 лет — 8–8,5 см;
от 8 до 9 лет — 9 см;
от 10 до 13 лет — 10 см;
от 14 до 18 лет — 13 см.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 40 29.10.2015 12:25:08
Process Black

Новорожденным детям измерение артериального давления проводят на голени манжетой М-130, на бедре — манжетой М-180, на височной артерии — М-55. Измерение артериального давления с использованием автоматических тонометров проводится в соответствие с инструкцией к прибору.

Пожилые лица

В эпидемиологических и клинических исследованиях показано, что по величине артериального давления у пожилых людей так же можно прогнозировать риск заболеваемости и смертности, как и у молодых людей. Насколько точно артериальное давление способно предсказать исход заболевания, зависит от различных факторов, которые влияют на точность его измерения, и от того, насколько результат случайного измерения артериального давления отражает нагрузку, оказываемую артериальным давлением на сердце и систему кровообращения.

Пожилые больные подвержены значительным колебаниям артериального давления в течение дня, которые лучше всего выявляются при измерении артериального давления с помощью метода АМАД. Для практического врача такие большие суточные колебания в показателях артериального давления у пожилых лиц означают, что обычные методы измерения могут оказаться у них не точными и/или вводить в заблуждение.

"Псевдогипертония"

Считается, что по мере старения сосудистые стенки становятся менее податливыми и более жесткими, из-за чего результаты измерения артериального давления непрямым способом, каким является сфигмоманометрия, оказываются неточными. Это привело к появлению понятия "псевдогипертония" ("ложная гипертония") для описания тех случаев, когда имеется *большая разница между величиной артериального давления, измеренного обычным способом и результатом прямого его измерения*. Значение этого феномена неоднократно обсуждалось, но, тем не менее, таких пожилых больных, у которых величина артериального давления, измеренного сфигмоманометрией, не соответствует клиническим данным, необходимо направлять на дальнейшее обследование в специализированные кардиологические центры.

У пожилых пациентов, у больных сахарным диабетом и у получающих гипотензивные препараты, особенно при наличии жалоб на

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 41 29.10.2015 12:25:09
Process Black

головокружение, необходимо проводить *ортостатическую пробу*: АД измеряют спустя 5–10 мин. после пребывания больного в горизонтальном положении, а затем сразу в течение 2 мин. после перехода в вертикальное положение. Нередко у больных АГ, особенно у пожилых, артериальное давление снижается после приема пищи (постпрандиальная гипотония). Поэтому определяется профиль АД или, проводя СМАД, необходимо провести измерение до и после обеда. *Снижение АД после приема пищи > 20 мм рт. ст. указывает на постпрандиальную гипотонию*.

Лица с повышенным весом

Связь ожирения с АГ была известна еще с 1923 года. Она подтверждена во многих эпидемиологических исследованиях, причем следует иметь в виду два момента. *Во-первых*, эта связь, по-видимому, может быть патофизиологического характера, а также в некоторых случаях иметь причинную природу. *Во-вторых*, если не принимать во внимание ожирение, то с помощью непрямых способов измерения артериального давления (методом сфигмоманометрии) можно получить неточные его значения. Ожирение влияет на точность результатов измерения артериального давления у детей, у лиц юношеского и пожилого возраста, а также у беременных женщин. Связь между окружностью плеча и размером резинового баллона в манжетке для проведения сфигмоманометрии уже обсуждалась ранее. *Если баллон оказывается слишком коротким, то результат измерения артериального давления завышен — "манжеточная гипертония", а если слишком длинным, то занижен. Для лиц с ожирением и метаболическим синдромом целесообразно также измерять давление на ногах, особенно у больных моложе 30 лет*. Измерение АД на ногах желательно проводить с помощью широкой манжеты, фонендоскоп располагают в подколенной ямке (методика измерения АД на ногах описана ранее).

Аритмии

Трудности измерения артериального давления у больных с аритмиями обусловлены *во-первых* тем, что при нерегулярном ритме *возникают большие колебания величины артериального давления от одного сокращения сердца к другому*. Так, например, при мерцательной аритмии ударный объем и артериальное давление, изменяются в зависимости от предшествующего пульсового интервала. Во-вторых, при этих условиях с помощью метода сфигмометрии невозможно опре-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 42 29.10.2015 12:25:09
Process Black

делить аускультативные признаки уровней артериального давления. Более того, приборы для измерения артериального давления различаются по своей способности точно регистрировать давление у больных с мерцательной аритмией. Поэтому *каждый прибор* для измерения артериального давления *должен быть предварительно разрешен для использования у больных с аритмиями*.

При брадиаритмиях могут быть два источника ошибок в измерении артериального давления. *Во-первых*, если ритм неправильный, то возникают те же проблемы, что и при мерцательной аритмии. *Во-вторых*, если ритм очень редкий, например, *40 ударов в минуту*, то следует медленно сдувать баллон, так как при быстром выпускании из него воздуха *можно получить заниженные величины систолического и завышенные величины диастолического давления*.

Для оценки уровня артериального давления при аритмии *необходимо выполнить несколько измерений, отбросить* очевидно неверные результаты (*измерения с систолическим давлением менее 40 мм рт. ст., диастолическим давлением менее 30 мм рт.ст., с разницей между систолическим и диастолическим давлениями менее 15 мм рт. ст.*), а затем *вычислить среднее значение оставшихся измерений*. При использовании механического измерителя выпускать воздух из манжеты следует более медленно.

Беременность

В общей популяции клинически выраженная *АГ встречается более чем у 10% беременных женщин*, и в значительном числе таких случаев обнаружение повышенного артериального давления является основным фактором, определяющим принятие решения о возможности продолжения беременности. Особое внимание следует придавать измерению уровня артериального давления у женщин во время беременности из-за важности использования этого показателя для выбора лечения таким больным. Рассмотрение специальных проблем, связанных с измерением артериального давления у беременных, представлено далее. Имеются противоречивые мнения относительно того, какой аускультативный признак при сфигмометрии следует принимать за уровень диастолического давления при беременности — момент приглушения или исчезновения тонов Короткова. Общее мнение акушеров, основанное на тщательном анализе имеющихся данных, заключается в том, что наиболее точное измерение уровня диастолического давления до-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 43 29.10.2015 12:25:09
Process Black

стигается при учете V тона (момент исчезновения тонов Короткова). Однако в тех случаях, когда тоны продолжают выслушиваться при снижении давления воздуха в баллоне манжетки до нулевой отметки на циферблате манометра, за величину диастолического давления следует принимать IV тон — момент приглушения тонов Короткова.

Давление у беременных необходимо измерять в положении полулежа. При получении высоких значений (*особенно при превышении диастолического давления более 90 мм рт. ст.*) *или слишком низких значений необходимо срочно проинформировать об этом лечащего врача*. При получении высоких цифр артериального давления на приеме у врача *домашние самостоятельные измерения* в отдельных случаях *помогут выявить наличие у женщины «эффекта белого халата»* (эмоциональная реакция на врачебные измерения, выражающаяся в резком повышении давления при измерении его врачом, наблюдается у 30% беременных) и избежать ненужного лечения. Следует регулярно проверять уровень артериального давления во время беременности.

1.3. Стандартная сфигмоманометрия: аускультативный метод измерения артериального давления

Измерение артериального давления в клинической практике выполняется на протяжении столетия по способу Рива-Роччи/Короткова. Результат измерения зависит от точности передачи и интерпретации сигнала (тонов Короткова или пульсовых волн), поступающего от обследуемого через прибор (сфигмоманометр) к обследователю (лицу, измеряющему артериальное давление). Ошибки измерения могут происходить на каждом из этих этапов, но самым уязвимым звеном является обследователь (Г. Биверс и соавт., 2005).

Ошибки обследователя

В 1964 году Джеффри Роуз и его коллеги выделили три категории ошибок обследователя.

Классификации Роуза ошибок обследователя

- *Систематическая ошибка*
- *Предпочтение в выборе последней цифры*
- *Предвзятое мнение (предубеждение) обследователя*

Систематическая ошибка

Такие ошибки могут быть вызваны как внутренними, так и внешними причинами. Это может быть недостаточная концентрация внимания, снижение слуха у обследователя, а также необходимость оценки им одновременно накладывающихся друг на друга аудио- и визуальных сигналов. Наиболее важным фактором является неспособность обследователя правильно интерпретировать тоны Короткова, особенно, при определении уровня диастолического давления.

Предпочтение в выборе последней цифры

Этим термином обозначают склонность обследователя к округлению последней цифры при регистрации показаний сфигмоманометра. *Чаще всего, он округляет последнюю цифру до нуля* (*или до 5*). Врачи в 12 раз чаще предпочитают цифру 0 другим цифрам в качестве последней при регистрации уровня артериального давления. Это приводит к ошибкам в постановке диагноза и при назначении лечения. Однако наибольший вред такая привычка наносит эпидемиологическим и клиническим научным исследованиям, так как влияет на форму кривой распределения частоты обнаружения лиц с определенными уровнями артериального давления в популяциях (или в группах исследуемых больных) и снижает статистическую значимость полученных результатов исследований.

Предвзятое мнение (предубеждение) и необъективность обследователя

Эта ошибка заключается в том, что обследователь на практике просто подгоняет значение артериального давления под тот уровень, который кажется ему подходящим. Обычно такое случается тогда, когда обследователь, обнаружив повышенный уровнь артериального давления, регистрирует его как величину, которая ниже порогового значения, принятого в качестве критерия для классификации АГ. *Это отражает нежелание обследователя ставить диагноз АГ*. Особенно часто такое бывает, когда обследователю приходится делать выбор между категориями нормального и повышенного артериально-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 45 29.10.2015 12:25:10
Process Black

го давления, например, при артериальном давления равном 140/90 мм рт. ст. Если обследуемый — молодой и здоровый мужчина, врач скорее всего зарегистрирует более благоприятный уровень артериального давления, чтобы отнести его к категории лиц с пограничным артериальным давлением. Однако при тех же наблюдаемых цифрах артериального давления у мужчины среднего возраста с ожирением, врач предпочтет зарегистрировать несколько завышенный уровень артериальное давления, который позволит ему поставить в этом случае диагноз АГ. Подобным же образом *врачи могут быть необъективными, завышая цифры артериального давления*, чтобы облегчить отбор больных для проведения таких программ научных исследований, как клиническое изучение антигипертензивных препаратов. Предвзятое мнение обследователя является серьезным источником неточностей, так как такие ошибки обычно очень трудно обнаружить.

Преодоление ошибок с помощью обучения обследователей

Аускультативный метод измерения артериального давления является сложным, а полученные с его помощью результаты измерения часто принимаются на веру. Обучение студентов-медиков и медицинских сестер применению этого метода измерения артериального давления не всегда бывает таким детальным, как это должно быть. Только относительно недавно произошли существенные сдвиги в этом отношении и стали проверять умение врачей и медицинских сестер правильно измерять артериальное давление. Однако по иронии судьбы, те методы обучения, которые очень нужны для улучшения выполнения аускультативного способа измерения артериального давления, стали применять только тогда, когда на смену ртутным тонометрам приходят автоматические системы измерения артериального давления. К этим способам обучения относятся такие, как *индивидуальное обучение с применением бинауральных фонендоскопов (с двумя параллельными наушниками); использование руководств, брошюр и опубликованных рекомендаций; методы обучения с помощью аудиозаписей, видеофильмов; и в самое последнее время использование обучающих материалов, записанных на компакт-диске*. Такой компакт-диск был выпущен в 1998 году рабочей группой экспертов по измерению артериального давления Британского гипертонического общества (BHS). В него включены инструкции с примерами измерения артериального давления, в которых использована демонстрация спускающегося столбика ртути с одновременным воспроизведением тонов Корот-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 46 29.10.2015 12:25:10
Process Black

кова, что помогает студенту на серии конкретных примеров оценить свое умение измерять артериальное давление.

Измерение артериального давления

Допустим, что обследователь прошел курс обучения и доказал, что он освоил этот метод измерения артериального давления. Однако кроме перечисленных, имеются и другие факторы, способные повлиять на результат измерения давления. Некоторые из этих факторов описаны далее.

Положение обследователя

Прежде чем приступить к измерению, *обследователь должен принять комфортное положение и расслабиться*, так как *если измерение проведено слишком быстро, то из-за резкого снижения давления воздуха в балоне показатель уровня систолического давления окажется заниженным, а диастолического давления — завышенным*. Если возникают какие-то отвлекающие моменты, то обследователь *может забыть точный результат измерения артериального давления, и в протокол будет занесено приблизительное значение*. Поэтому значение уровня артериального давления следует записывать сразу же после того, как было проведено его измерение.

Ртутные и анероидные сфигмоманометры

Ртутный сфигмоманометр — надежный прибор, но его эффективность долгое время принималась на веру. *Анероидный сфигмоманометр, который, в общем, не столь точен, часто считают таким же надежным*. Эти приборы имеют общие черты, а именно: в них используется система нагнетания воздуха и выпускания его через резинового трубку баллона, клапан для постепенного выпускания воздуха из раздутого баллона, а также используется фонендоскоп для выслушивания тонов Короткова.

Система раздувания и выпускания воздуха из баллона

Такая система состоит из механизма, обеспечивающего раздувание и выпускание воздуха через резиновую трубку из баллона, сдавливающего плечо обследуемого. Стандартный ртутный и анероидный сфигмоманометры, используемые в клинической практике, управляются вручную следующим образом: с помощью груши, которую сдавливают рукой, производится раздувание баллона воз-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 47 29.10.2015 12:25:11
Process Black

духом, а с помощью специального клапана, имеющего винт (также регулируется вручную), осуществляется выпускание воздуха из баллона. Груша и клапан сброса соединены с надувным баллоном, от которого отходят резиновые трубки к сфигмоманометру.

Резиновые трубки

Утечки, которые возникают в треснувших или старых резиновых трубках, затрудняют измерение артериального давления из-за невозможности регулировать падение столбика ртути. Резина должна быть в хорошем состоянии и не иметь мест утечки. *Минимальная длина трубки, соединяющей манжетку с манометром, составляет 70 см, а длина трубки, соединяющей грушу с баллоном, не должна быть меньше 30 см*. Соединения должны быть герметичными и легко разъединяться.

Регулирующий клапан

Одним из основных источников ошибок при сфигмоманометрии является регулирующий клапан для выпускания воздуха из баллона, особенно если в нем применяется воздушный фильтр, а не резиновый ниппель. *Неисправный клапан вызывает утечку воздуха из баллона*, что затрудняет точный контроль за давлением в баллоне при выпускании из него воздуха. *Это является причиной заниженной оценки уровня систолического давления и завышенной оценки уровня диастолического давления*. Дефекты регулирующего клапана можно легко и просто устранить, прочистив фильтр или заменив контролирующий клапан. Полезно иметь под рукой список возможных дефектов и способов их устранения.

Таблица 4.

Последствия неисправности регулирующего клапана

Исправно	Неисправно
Накачивание баллона грушей при закрытом регулирующем клапане не требует особых усилий	Требуется значительное усилие для накачивания баллона — фильтр блокирован
При закрытом клапане уровень ртути остается неподвижным	Уровень ртути самопроизвольно снижается — утечка в системе раздувания баллона
При постепенном открывании клапана регулируемое снижение столбика ртути	Невозможность регулировать скорость снижения уровня столбика ртути — утечка в системе раздувания и выпускания воздуха из баллона

Опасности, связанные с применением ртути

Ртутный сфигмоманометр — простой и точный прибор, который легок в обслуживании, однако, имеются вполне обоснованные опасения по поводу токсичности ртути, с которой приходится иметь дело людям, измеряющим артериальное давление, а также тем, кто ремонтирует ртутные сфигмоманометры. Пользователи должны знать об опасности, связанной с использованием ртути.

Однако главную озабоченность вызывает воздействие ртути на окружающую среду. Но почему, спросите вы, мы не можем и дальше использовать ртутные сфигмоманометры, которые так хорошо служили нам на протяжении более ста лет? Призыв убрать ртуть из больниц исходит от защитников окружающей среды, которые вполне *справедливо считают ртуть ядовитым, стойким и накапливающимся в живых организмах веществом*. Что происходит, спрашивают они, со многими тоннами ртути, которую поставляют производителям ртутных сфигмоманометров, и которая потом расходится по всему миру в лечебные учреждения и в руки огромного числа практических врачей? Ртуть очень легко проникает в окружающую среду путем испарения при вытекании в сточные воды или попадании в канализацию, больше всего загрязняя при этом воды морей, накапливаясь в почве и в отстойных местах, поступая таким образом в продовольственную цепочку (следовательно, в еду, которую мы потребляем). Ртутные термометры заменены во многих странах, а в Швеции и Нидерландах применение ртути вообще запрещено в лечебных учреждениях. Однако в других европейских странах, включая Великобританию и Ирландию, движение против использования ртути не встретило подобного энтузиазма на том основании, что нет прибора, равного по точности ртутному сфигмоманометру. Тем не менее, страх перед ядовитой ртутью все больше затрудняет техническое обслуживание ртутных сфигмоманометров, а рекомендуемые меры предосторожности для предупреждения утечки ртути, влияют на приобретение этих приборов. Именно так правительства многих стран добиваются благоприятного для себя решения — *постепенного вытеснения ртути из практики лечебных учреждений*, что должно привести к законному запрещению ее использования (Г. Биверс и соавт., 2005).

Замена миллиметра ртутного столба на килопаскаль

Ликвидация ртути из больничных палат порождает другую проблему, которая имеет еще большее значение для клинической меди-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 49 29.10.2015 12:25:11
Process Black

цины. Если миллиметр ртутного столба не станет больше единицей измерения артериального давления, то ничто не мешает ввести в медицинскую практику единицу Международной системы измерения (СИ) — килопаскаль, которую применяют в науке. Если мы оглянемся на двадцать лет назад, то вспомним тогдашние споры о том, что *килопаскаль должен стать единицей измерения артериального давления в медицине*. Врачи тогда аргументировано против этого возражали утверждая, что применение этой единицы внесет страшную путаницу в результаты измерения давления, и что поэтому введение новой единицы неприемлемо. Тогда они победили, понимая, однако, что их мораторий продлится только до того момента, когда будет изобретен прибор, способный заменить ртутный сфигмоманометр. Итак, представляется вполне вероятным, что когда ртутный сфигмоманометр исчезнет, то окажется несостоятельными основной аргумент в пользу сохранения миллиметра ртутного столба, как единицы измерения, а именно: "мы измеряем то, что видим".

Таблица 5.

Соответствия единиц измерения АД

в мм рт. ст.	в кРа
1	0,1
2	0,2
3	0,4
4	0,6
5	0,7
6	0,8
7	0,9
8	1,0
9	1,2
10	1,4
20	2,6
30	4,0
40	5,4
50	6,7
60	8,0
70	9,4
80	10,7
90	**12,0**
100	**13,4**

Таблица 5.

Соответствия единиц измерения АД (продолжение)

в мм рт. ст.	в кРа
110	**14,7**
120	16,0
130	17,4
140	**18,7**
150	**20,0**
160	**21,4**
170	22,7
180	24,0
190	25,4
200	26,7
250	33,4
260	34,7
270	36,0
280	37,4
290	38,7
300	40,0

Заштрихованные области = значения АД, используемые для постановки диагноза АГ.
Значения АД в кРа округлены до первого знака после запятой.
1 мм рт. ст. = 0,133 кРа 1 кРа ~ 8 мм рт. ст.
Существующая в настоящее время обозначаемая минимальная величина на шкале манометра в 2 мм рт. ст. соответствует приблизительно 0,25 кРа.

Подготовка к отказу от применения ртутных сфигмоманометров

Пройдет еще не один год, прежде чем будут предприняты реальные меры по полной замене шкалы в миллиметрах ртутного столба, однако, мы должны уже сегодня быть готовыми к изменениям в клинической сфигмоманометрии. Несколько простых мер могут быть предложены уже сейчас. Заменять ртутные сфигмоманометры можно будет только тогда, когда появятся новые приборы, одобренные и принятые Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации и введёными в действие Росстандартом Российской Федерации. Автоматические приборы для измерения артериального давления должны обеспечивать измерение АД одновременно как в миллиметрах ртутного столба, так и в килопаскалях, для того, чтобы пользователи привыкали к килопаскалям. И нако-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 51 29.10.2015 12:25:12
Process Black

нец, основные потребители на рынке приборов для измерения артериального давления, должны быть уверены, что их снабжают приборами, сконструированными согласно медицинским требованиям.

Анероидные манометры

Анероидный манометр регистрирует давление с помощью системы воздуходувных мехов и рычагов. Такая система в механическом отношении является более сложной, чем резервуар и столбик ртути. *На точность измерения давления анероидным манометром влияют толчки и сотрясения при ежедневном использовании*. Со временем он теряет точность, что приводит к ложно низким показателям и как следствие этого к заниженной оценке уровня артериального давления. *Таким образом, на практике анероидные манометры не так точны, как ртутные. Допустимой величиной отклонения от показаний стандартного ртутного манометра считается в среднем 3 мм рт. ст. Однако показано, что 58% анероидных сфигмоманометров имеют ошибку более 4 мм рт. ст., а в одной трети из них ошибка превышает 7 мм рт. ст*. Кроме того, к анероидным сфигмоманометрам относится все проблемы аускультативного способа измерения артериального давления: то есть при их использовании также имеют место необъективность обследователя и его предпочтение в выборе последней цифры.

Положение манометра

Обследователь должен позаботиться о правильном положении манометра.

- *Расстояние манометра от глаз обследователя* (измеряющего артериального давления) *не должно превышать 92 см*, чтобы результат легко читался.
- *Столбик ртути должен располагаться вертикально* (некоторые модели выпускаются с наклонным положением ртутного столба), и *верхняя граница его должна находиться на уровне глаз обследователя*. Для этого существуют модели с вертикальным положением шкалы, высота которой легко регулируется так, чтобы она соответствовала росту обследователя.
- У ртутного манометра шкала вертикальная, и ошибки происходят в том случае, когда глаз не точно расположен на уровне верхнего мениска ртути. Шкала анероидного манометра представляет собой сочетание горизонтально и вертикально расположенных делений и цифр по окружности циферблата маноме-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 52 29.10.2015 12:25:12
Process Black

тра, поэтому *на шкалу надо смотреть прямо, причем глаз должен быть расположен на линии, перпендикулярной циферблату и проходящей через его центр*.

Положение манжетки

Манжетка должна полностью охватывать плечо, причем в каждом случае надо удостовериться, что используется подходящий по размеру резиновый баллон. Если баллон полностью не охватывает окружность плеча, то его середина все-таки должна располагаться над плечевой артерией. Раньше считалось, что резиновые трубки, идущие от баллона, следует располагать внизу, чаще всего рядом с местом расположения плечевой артерии, но в настоящее время рекомендуют, чтобы трубки находились сверху, а еще лучше (если баллон полностью охватывает плечо) сзади; в этом случае локтевая ямка становится более доступной для аускультации. *Нижний край манжетки должен располагаться на 2 см выше точки пульсации плечевой артерии*.

Пальпаторное определение артериального давления

Пальпировать плечевую артерию следует при быстром раздувании баллона манжетки до величины давления в ней, *превышающей на 30 мм рт. ст. значение в момент исчезновения пульса*; после этого воздух из баллона медленно выпускают и *обследователь отмечает значение артериального давления по шкале в тот момент, когда пульс появляется снова. Это и есть приблизительный уровень систолического давления*. Пальпаторное определение уровня артериального давления важно, потому что первый тон Короткова иногда исчезает при уменьшении давления и вновь появляется на более низком уровне («аускультативный провал»), в результате чего значение систолического давления оказывается заниженным, если предварительно не производилось его пальпаторное определение. Пальпаторное определение уровня артериального давления полезно для тех больных, у которых точное аускультативное измерение представляется трудным: *у беременных женщин, у больных в состоянии шока и у лиц, выполняющих физическую нагрузку*. При пальпаторном способе определения уровня систолического АД *часто используют лучевую артерию, но можно использовать и плечевую артерию*, в этом случае обследователь определяет ее локализацию для последующего аускультативного измерения артериального давления.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 53 29.10.2015 12:25:12
Process Black

Аускультативное измерение систолического и диастолического давления

Головка фонендоскопа должна быть расположена на коже над местом максимальной пульсации плечевой артерии; при этом не рекомендуется сильно прижимать ее к коже. Колоколообразная головка фонендоскопа лучше воспроизводит звуковые феномены, но в клинической практике чаще используют головки с мембраной, так как они лучше фиксируются пальцами к месту аускультации и покрывают большую площадь над плечевой артерией.

Фонендоскоп следует держать твердо, ровно, но и без излишнего давления на кожу, так как слишком сильное давление может привести к деформированию плечевой артерии и при этом тоны Короткова определяются ниже истинного уровня диастолического давления. Головка стетоскопа или фонендоскопа не должна соприкасаться с одеждой, манжеткой или резиновыми соединительными трубками, чтобы избежать посторонних звуков, возникающих при трении о них.

Установив головку фонендоскопа в правильном положении, манжетку быстро раздувают до уровня давления, на *30 мм рт. ст. превышающего уровень систолического АД*, при котором исчезает пульс при пальпаторном способе его определения. Выпускание воздуха из баллона манжетки осуществляют *со скоростью изменения уровня давления в 2–3 мм рт. ст. на один удар пульса, или в 1 секунду*, при этом выслушиваются тоны Короткова. При давлении более 200 мм рт. ст. допускается увеличение этого показателя до *4–5 мм рт.ст. в секунду*.

После исчезновения тонов Короткова *полностью открывают регулирующий клапан, чтобы выпустить воздух из баллона манжетки перед повторным измерением артериального давления и предотвратить венозный застой в руке*. Ниже представлены тоны, впервые описанные Николаем Коротковым, и позже уточненные Витольдом Эттингером (Г. Биверс и соавт., 2005).

Аускультативные звуки

Тон I — Первое появление слабых повторяющихся ясных ударных звуков, которые постепенно усиливаются по интенсивности в течение двух последовательных циклов сердцебиений, соответствует уровню систолического артериального давления.

Тон II — Короткий промежуток времени, в течение которого тоны ослабевают, приобретая слегка свистящий оттенок.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 54 29.10.2015 12:25:13
Process Black

Аускультативный провал — У некоторых больных тоны могут вообще на короткий период времени исчезнуть.

Тон III — Повторное появление более отчетливых тонов, которые становятся резче, приобретая или даже превосходя по интенсивности тон I. Клиническое значение тонов II и III не установлено.

Тон IV — Отчетливое резкое приглушение тонов, которые становятся тихими и приобретают дующий характер.

Тон V — Момент полного и окончательного исчезновения всех тонов; признается за уровень диастолического артериального давления.

Для контроля полного исчезновения тонов необходимо продолжать аускультацию до снижения давления в манжете на 15–20 мм рт. ст. относительно последнего тона.

Дилемма диастолического давления

В течение многих лет рекомендации по измерению АД были весьма неопределенными в том, что касалось определения аускультативным способом уровня диастолического давления ("диастолическая дилемма"). *Тон IV* (приглушение тонов Короткова) *может совпадать с тоном V или превышать его на 10 мм рт. ст.* (исчезновение тонов), но *обычно эта разница составляет менее 5 мм рт. ст.*; тон V хорошо коррелирует с уровнем давления при внутриартериальном его определении. До недавнего времени звучали возражения в отношении того, чтобы принимать за диастолическое давление показания в момент исчезновения аускультативных тонов, потому что в этой точке оно может быть намного ниже, чем в момент приглушения тонов у определенных категорий больных: *у детей, беременных женщин, у страдающих анемией и у пожилых людей*. У некоторых больных тоны Короткова выслушиваются при снижении давления в баллоне манжетки даже до нуля. В настоящее время достигнута договоренность *считать точкой диастолического давления момент исчезновения тонов Короткова* (*тон V*) у всех испытуемых за исключением вышеперечисленных категорий больных (как это и предлагал сам Н.С. Коротков в 1910 году).

Регистрация артериального давления

Детали, на которые следует обращать внимание при измерении артериального давления, представлены ниже.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 55 29.10.2015 12:25:13
Process Black

На что следует обращать внимание при измерении АД

- *Значение АД следует записывать сразу же после его измерения*
- *За величины уровней систолического и диастолического давления надо принимать наименьшие значения в миллиметрах ртутного столба из трёх их измерений на одной руке с короткими интервалами между измерениями не менее 2 мин.*
- *Время каждого измерения не должно превышать 1 минуты.*
- *Нельзя грубо округлять значения до ближайших 5 или 10 мм рт. ст.*
- *Необходимо обращать внимание, на какой руке и в каком положении обследуемого осуществляется измерение АД*
- *При первом посещении обследуемого необходимо измерять артериальное давление на обеих руках*
- *При обследовании больного с ожирением надо записать с каким размером надувного баллона было проведено измерение АД*
- *В случае применения стандартной манжетки с баллоном размера 23 на 12 см необходимо это отметить наряду с показанием АД, чтобы при установлении диагноза и назначении лечения принять во внимание возможность "манжеточной гипертонии" и повторно более точно измерить АД*
- *В клинической практике за уровень диастолического давления принято считать исчезновение тонов (тон V), за исключением тех случаев, когда тоны продолжают звучать долгое время после их ослабления (тон IV). Это должно быть четко отмечено в записи при регистрации АД*
- *В научных исследованиях АГ необходимо регистрировать как IV-й, так и V-й тоны Короткова*
- *Если больной встревожен, беспокоен или расстроен, то это тоже надо отметить в записи при регистрации АД*
- *Всегда необходимо при измерении АД отмечать наличие "аускультативного провала"*
- *У больных, принимающих лекарства, снижающие уровни артериального давления, оптимальное время измерения АД зависит от времени приема лекарств. При оценке эффекта антигипертензивных препаратов необходимо отметить время приема лекарства и время измерения артериального давления.*

Количество измерений

Во время каждого визита больного к врачу одно измерение должно быть выполнено с максимальной тщательностью. Классическое определение АД по М.В. Яновскому-Н.Н. Короткову предпола-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 56 29.10.2015 12:25:13
Process Black

гает *трехкратную регистрацию АД на одной руке с короткими интервалами, (не менее 2 мин. между измерениями*). Время каждого измерения не должно превышать 1 минуты. Повторное измерение надо провести, если имеются сомнения или обследователь отвлекся во время процедуры измерения артериального давления. Не следует проводить несколько поспешных измерений артериального давления подряд. Из-за изменчивости «случайного» уровня артериального давления принятие решения на основании результатов такого единственного измерения АД может привести к ошибочному диагнозу и назначению неправильного лечения. *Надежность данных об истинном уровне артериального давления повышается при повторных измерениях давления*. Реакция тревоги на измерение давления может сохраняться после нескольких визитов. Поэтому у тех больных, у которых отмечено стойкое увеличение АД, его надо измерять повторно в разных условиях в течение нескольких недель или месяцев до того, как будет установлен диагноз или принято решение о начале лечения.

Меры предосторожности, которые необходимо соблюдать при измерении артериального давления

- Давление крови может сильно изменяться, если вы находитесь в состоянии стресса, поэтому производите измерение в состоянии умственного и физического покоя.
- Артериальное давление может повыситься, если Вы хотите спать, страдаете запором, взволнованы, испытываете нетерпение или если Вы недавно поели или выполнили физические упражнения.
- Желательно измерять артериальное давление, когда Вы находитесь в расслабленном состоянии, через 1–2 часа после еды.
- Если Вы приняли ванну или душ, а также выпили алкогольный напиток, Ваше артериальное давление изменится.
- Артериальное давление повышается перед мочеиспусканием, поэтому производите измерения через несколько минут после мочеиспускания.
- Артериальное давление повышается, когда в помещении холодно. Для измерения давления поддерживайте в помещении температуру около 20° С.
- На измерение могут влиять электромагнитные поля. Не держите мобильный телефон вблизи тонометра во время измерения давления.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 57 29.10.2015 12:25:14
Process Black

- Артериальное давление слегка повышается сразу после того, как Вы выпили кофе или чай или покурили.
- Артериальное давление стабилизируется после 5–6 глубоких вздохов перед измерением. Не производите измерение, пока Ваше дыхание не нормализуется.
- Не производите измерения непрерывно в течение длительного времени.
- Не повышайте свое брюшное давление. Результаты измерения артериального давления могут оказаться выше, если Вы сгибаете спину (например, Вы сидите на диване и пользуетесь для измерения низким столом), сидите, положив ногу на ногу на стуле, или поджали ноги под стулом, или сели поджав ноги по-турецки на ковре. В этом случае результаты измерения артериального давления не будут соответствовать его нормальной величине.
- Измерение артериального давления в положении лежа. Лучше всего производить измерения сидя, однако, если Вы хотите измерить артериальное давление лежа, учтите, что результаты измерения могут отличаться от полученных при измерении в сидячем положении. Если Вы измеряете давление лежа, положите руку, на которую надета манжета, вдоль тела.

1.4. Автоматическая сфигмоманометрия: амбулаторное измерение артериального давления

В последние годы специалисты поставили под сомнение точность результатов измерения артериального давления по общепринятому методу Рива-Роччи/Короткова, и были предприняты усилия улучшить этот метод путем создания автоматических устройств для измерения АД. В то же самое время *возникла необходимость распознавания феномена "гипертонии на белый халат"* — повышения артериального давления при измерении его медицинским персоналом у лиц, имеющих на самом деле нормальное или пониженное АД при измерении его вне стен медицинских учреждений. В связи с этим *исследователи сосредоточили свое внимание на создании таких методов, которые позволяли бы определять профиль АД в течение дня*, чтобы не до-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 58 29.10.2015 12:25:14
Process Black

веряться данным однократного измерения артериального давления и избежать влияния условий, при которых проводится обследование. Новые методы заключаются в повторных измерениях артериального давления с использованием традиционных способов; самостоятельном измерении АД дома или на рабочем месте; а также амбулаторном мониторировании АД с помощью автоматических устройств (Г. Биверс и соавт., 2005).

Важная информация в связи с мониторированием артериального давления:

- *Тщательно обсудите, какой монитор следует приобрести*
- *Подумайте, какой способ измерения лучше всего подойдет именно Вам*
- *Обсудите способы анализа и представления получаемых данных*
- *Основное показание к проведению мониторирования — исключение феномена "гипертонии на белый халат"*
- *Метод является ценным для пожилых лиц*
- *Метод стали часто применять у беременных женщин*

Организация амбулаторного мониторирирования артериального давления

Какой монитор приобретать?

В настоящее время имеется большой выбор устройств для проведения амбулаторного мониторирования артериального давления (АМАД), и их будет еще больше, так как метод АМАД становится все более распространенным. На выбор устройства для проведения АМАД влияет ряд факторов, среди которых самым важным является соответствие прибора результатам независимой оценки его на надежность.

Рекомендации по выбору монитора

- *Убедитесь в наличии независимой оценки валидности прибора.*
- *Какова будет стоимость прибора?*
- *Какова будет стоимость программного обеспечения?*
- *Имеется ли необходимое Вам программное обеспечение?*
- *Отвечают ли Вашим требованиям инструкции?*
- *Сколько будет стоить обслуживание прибора?*
- *Как дорого стоят расходные материалы — батарейки и т.д.?*

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 59 29.10.2015 12:25:15
Process Black

- *Имеются ли у Вашего компьютера возможности для проведения анализа данных мониторирования АД?*
- *Доступны ли для Вас техническое обеспечение и услуги медицинского персонала?*
- *Имеются ли у Вас возможности для обучения персонала, участвующего в проведении АМАД?*
- *Есть ли гарантия на прибор?*
- *Имеете ли Вы возможность пользоваться соответствующим техническим обслуживанием?*

Как организовать мониторирирование артериального давления?

Практикующие врачи могут сами организовать мониторирование АД у своих больных или направлять их для проведения АМАД в больницу, в которой такое обследование возможно, а в сложных диагностических случаях в специальные клиники для больных АГ, где могут провести полное обследование, включая АМАД.

Требования к обучению персонала

Метод АМАД довольно сложный, и к его проведению следует относиться со всей тщательностью, обращая внимание на детали его применения. В связи с этим необходимо ознакомиться со следующими основными материалами, представленными на компакт-диске с *рекомендациями но измерению артериального давления: принципы традиционного измерения АД, правила подбора и наложения манжеток, назначение монитора, а также анализ и интерпретация данных, полученных при АМАД*. На практике принципами проведения АМАД может овладеть после относительно кратковременного обучения и медицинская сестра, имеющая опыт работы с больными АГ. Однако для анализа и интерпретации профилей артериального давления по данным АМАД лучше всего подходит врач, работающий в подразделении, занимающимся АМАД.

Использование монитора для проведения АМАД

Для того чтобы получить хорошие результаты, необходимо время для подготовки монитора и больного на период проведения мониторирования артериального давления. Для успешного проведения АМАД важно обучить больного процедуре мониторирования, для чего должны быть напечатаны инструкции и дневник для запи-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 60 29.10.2015 12:25:15
Process Black

си больным своих наблюдений во время мониторирования. В клинической практике *измерения артериального давления во время мониторирования обычно проводят с получасовыми интервалами*. При этом надо позаботиться о том, чтобы процедура не влияла на активность больного в течение дня и не мешала ночному сну. Давление можно измерять и чаще, если для этого имеются показания. Существует несколько способов анализа артериального давления в зависимости от цикла сна и бодрствования. Самым простым способом является *оценка уровней артериального давления при пробуждении и отходе больного ко сну* на основании записей в его дневнике наблюдений. Другой способ *анализа уровней АД заключается в измерении АД в фиксированные моменты времени.* При этом исключаются из рассмотрения периоды отдыха перед отходом ко сну (**21.01–00.59**) и пробуждения и подъема (**06.01–08.59**), во время которых артериальное давление подвержено значительным колебаниям. Проводится отдельный анализ АД, как в дневное время — **с 09.00 до 21.00**, так и ночью — **с 01.00 до 06.00**. Это позволяет в какой-то степени устранить влияние на уровни артериального давления тех факторов, которые определяются различием в возрасте и культуре обследуемых и в их привычках.

Рекомендации по использованию монитора для проведения АМАД

- *Процедура проведения АМАД занимает 15–30 минут*
- *Больной должен отдохнуть в тихом помещении*
- *Введите в монитор данные о больном*
- *Измерьте АД на обеих руках*
- *Если разница в уровнях САД < 10 мм рт. ст., то используется недоминирующая рука (на которой уровень САД несколько ниже)*
- *Если разница в уровнях САД > 10 мм рт. ст., то используется рука, на которой давление выше*
- *Выберите подходящую манжетку*
- *Выберите частоту измерений АД — обычно через каждые полчаса днем и ночью*
- *Инактивируйте (выключите) жидкокристаллический цифровой дисплей*
- *Дайте больному письменные инструкции и бланк дневника*
- *Научите больного, как снять и выключить монитор через 24 часа.*

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 61 29.10.2015 12:25:15
Process Black

Представление данных

Для описания данных регистрации при АМАД существует много статистических методов, но ни один из них не является идеальным. Важнейшие моменты, от которых зависит качество анализа получаемых данных, в обобщенном виде приведены далее. *Отыскание артефактов при АМАД и оценка выпадающих за пределы нормы данных* (которые могут быть или не быть ошибочными) являлось предметом многочисленных дебатов, в результате которых было решено, что *при достаточно большом числе измерений никакого редактирования данных не требуется*. Приборы для амбулаторного мониторирования артериального давления обычно продаются в комплекте с программным обеспечением, которое позволяет использовать разнообразные способы представления полученных данных. Для медицинской практики было бы лучше, если бы графическое представление данных АМАД было стандартизованным, как это имеет место при представлении данных регистрации ЭКГ. Другими словами, представление данных не должно зависеть от типа используемого монитора. Такой стандартизованный подход можно обеспечить с помощью графического представления результатов АМАД (на экране или на бумаге). При этом график время/давление может быть изображен в прямоугольных координатах при откладывании значений АД по вертикальной оси, а времени измерения — по горизонтальной; одновременно могут быть показаны границы нормальных уровней АД. Одна из программ (DABL®, Cardiovascular 2000 ECF Medical, созданная в Дублине, Ирландия) позволяет получить напечатанный отчет по данным АМАД. Вопрос о критериях нормальных или ненормальных значений артериального давления, по данным АМАД, вызывает дискуссии. На практике обычно пользуются критериями, приведенными ниже в таблице. На основании данных проводимых в настоящее время длительных исследований, за критерии нормальных значений артериального давления при АМАД были предложены более низкие уровни АД, чем при общепринятом методе измерения давления в лечебных учреждениях. Возможно, что некоторые врачи такой подход в оценке уровней артериального давления будут рассматривать как консервативный.

Примечание: Аргументы в пользу применения приведенных границ основаны на данных, полученных в ряде исследований. Пока еще нет достаточных данных для выработки рекомендаций относительно промежуточных значений АД между “нормальными” и “ненормальными”, а также более низких критериев для уровней АД,

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 62 29.10.2015 12:25:16
Process Black

Таблица 6.

Рекомендуемые критерии нормальных уровней АД при оценке данных АМАД

Периоды	Норма	Выше нормы
Дневное время	< 135/80	> 140/90
Ночное время	< 120/70	> 125/75
В течение 24 часов	< 130/80	> 135/85

чем те, что приведены в таблице. Надо подчеркнуть, что представленные в таблице критерии уровней артериального давления являются только ориентировочными и что более низкие уровни могут быть признаны "ненормальными" для больных, у которых отмечается высокий общий профиль факторов риска или имеется такое сопутствующее заболевание, как сахарный диабет.

Инструкции для больного в связи с проведением АМАД

(Для объяснения больному устно и выдаётся в напечатанном виде вместе с картой дневника)

- *Объяснить суть процедуры*
- *Объяснить, с какой частотой будет производиться раздувание баллона и выпускание из него воздуха*
- *Объяснить, как вручную выпустить воздух из баллона*
- *Объяснить, почему недостаточно обычного измерения АД, и что дает мониторирование АД*
- *Обучить больного не шевелить рукой во время измерения АД*
- *Обучить больного, как держать руку на уровне сердца во время измерения АД*
- *Убедить больного вести обычный образ жизни между измерениями*
- *Обучить больного, как держать монитор, фиксированным к телу, в ночное время*
- *Обучить, как укладывать монитор под подушку или на постель в ночное время*
- *Сообщить больному номер телефона, по которому он может получить помощь при возникновении каких-либо проблем или в случае беспокойства во время мониторирования АД*
- *Обеспечить больного картой дневника для следующих записей:*
  уровня активности во время измерения АД;
  времени отхода ко сну;

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 63 29.10.2015 12:25:16
Process Black

времени пробуждения и подъема с постели;
времени приема лекарств;
для регистрации любых появившихся симптомов.

Представление данных АМАД

- *Количество измерений АД:*
  Днем > 14 измерений САД и ДАД;
  Ночью > 7 измерений САД и ДАД
- *Причины неудачных измерений при проведении АМАД:*
  Технические недостатки ;
  Аритмии;
  Пульс малого наполнения;
  Неспособность автоматического прибора измерить уровень АД
- *Редактирование данных:*
  Ограничить редактирование исключением физиологически невозможных значений АД, например, САД=ДАД
- *Вывод данных:*
  В виде графика;
  Статистическая обработка, включающая представление средних значений:
  дневного САД и ДАД, а также ЧСС;
  ночного САД и ДАД, а также ЧСС;
  суточного САД и ДАД, а также ЧСС.

Клинические показания для проведения амбулаторного мониторирирования артериального давления

АМАД представляет врачу возможность получить информацию о большом количестве измерений артериального давления за определенный период времени — обычно за 24 часа. На основании этих данных может быть получен графический профиль изменений АД. На практике средние величины дневных или ночных показателей артериального давления используют, прежде всего, для принятия решения о постановке диагноза и назначении лечения. Однако клиническое значение применения АМАД этим не исчерпывается, так как метод позволяет более четко выявлять многие феномены при АГ, чем при применении других методов измерения артериального давления. Применение АМАД может оказаться полезным для категорий больных, перечисленных в тексте ниже (Г. Биверс и соавт., 2005).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 64 29.10.2015 12:25:17
Process Black

Возможные клинические показания для проведения АМАД

- *Исключение феномена "гипертонии на белый халат"*
- *Уточнение диагноза в случаях пограничного повышения АД*
- *При лечении пожилых больных*
- *Выявление АГ в ночное время*
- *Больные с АГ, резистентной к лечению*
- *Для выбора лечения антигипертензивными препаратами*
- *АГ у беременных*
- *Для диагностики гипотонии*

Больные с «гипертонией на белый халат»

С первых же дней применения АМАД стало очевидным, что уровни артериального давления, измеренные в клинических условиях или в кабинете врача, могут быть повышенными, по сравнению с данными АМАД, благодаря феномену "гипертонии на белый халат". Это может привести к тому, что лица с нормальными уровнями артериального давления, по данным АМАД, могут ошибочно быть приняты за больных АГ. Характеристика феномена "гипертонии на белый халат" в обобщенном виде представлена далее. *У людей, не страдающих АГ, дневное АД по данным АМАД может быть слегка выше уровня артериального давления, измеренного с помощью общепринятого метода. Однако у лиц с АГ дневное АД по данным АМАД обычно в значительной степени (хотя и непредсказуемым образом) ниже, чем по данным общепринятого измерения артериального давления.*

Характеристики феномена "гипертонии на белый халат"

- *Определение:*
  АД, измеренное в кабинете врача, > 140/90 мм рт. ст.;
  Нормальный средний уровень АД в дневной период времени, по данным АМАД, < 135/85 мм рт.ст.
- *Распространенность феномена "гипертонии на белый халат":*
  15–30% в общей популяции;
  30% у беременных.
- *Риск осложнений при феномене "гипертонии на белый халат":*
  Значительно ниже, чем при стойкой АГ;
  Возможно, небольшой риск по сравнению с людьми, имеющими нормальный уровень АД;
  Возможно, это является предгипертоническим состоянием?

Это не совсем нормальное состояние.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 65 29.10.2015 12:25:17
Process Black

- *Клиническое значение феномена "гипертонии на белый халат":*
  Нет никаких клинических признаков, помогающих диагностировать этот феномен;
  Надо иметь в виду возможность этого феномена у лиц с впервые выявленным повышением уровня АД;
  Следует иметь в виду возможность этого феномена перед назначением антигипертензивных препаратов;
  Этот феномен надо рассматривать как один из возможных факторов риска развития АГ;
  Снятие ограничений в отношении пригодности к работе для лиц с этим феноменом;
  Часто встречается у пожилых лиц и у беременных женщин;
  При обнаружении этого феномена следует назначать меньше лекарств;
  Требуется длительное наблюдение и повторное проведение АМАД.

Больные с клиническими проявлениями пограничной артериальной гипертонии

Те же соображения справедливы и в отношении лиц с пограничным повышением артериального давления, особенно молодых, которым необоснованно назначают длительное лечение. Они сталкиваются с трудностями при приеме на работу, если им необоснованно поставлен диагноз АГ.

Пожилые больные, для которых рассматривается необходимость лечения антигипертензивными средствами

Результаты исследования «Систолическая гипертония в Европе» (SYST-Eur) показали, что у пожилых больных уровень систолического артериального давления, измеренный общепринятым (стандартным) способом, может оказаться выше величины, полученной с помощью АМАД в дневное время, в среднем, на 20 мм рт. ст. Это приводит к гипердиагностике изолированной систолической гипертонии и к возможному назначению излишнего лечения. Более того, в том же исследовании было показано, что у пожилых лиц показатели систолического артериального давления по данным АМАД являются более надежным предиктором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с показателями САД, по данным стандартного метода измерения артериального давления. У пожи-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 66 29.10.2015 12:25:17
Process Black

лых людей в ряде случаев может быть обнаружено пониженное артериальное давление, что обусловлено недостаточностью симпатической нервной системы или дисфункцией барорецепторов. Пожилые больные очень подвержены риску развития побочных эффектов гипотензивных препаратов, поэтому обнаружение у них гипотонии становится особенно важным, хотя ее лечение может стать трудной терапевтической проблемой.

На основании данных АМАД у пожилых больных могут быть выявлены

- Феномен "гипертонии на белый халат"
- *Изолированная систолическая гипертония*
- *Постуральная гипотония*
- *Гипотония после приема пищи*
- *Гипотония в дневное время/ АГ в ночное время*
- *Гипотония, вызванная приемом лекарств*
- *Недостаточность симпатической нервной системы*

Ночная гипертония

АМАД — единственный метод неинвазивного измерения артериального давления, который позволяет измерять давление во время сна. В последнее время накапливается все больше данных, указывающих на важность информации об уровне артериального давления в ночное время. *Уровень АД в ночной период времени, например, больше связан с риском поражения органов-мишеней, чем уровень АД в дневное время*. Показано также, что отсутствие снижения АД в ночное время до более низких значений, чем в дневное время связано с поражением органов-мишеней. Этот признак может рассматриваться как полезный (хотя и не специфический) симптом, помогающий диагностике вторичной гипертонии.

Больные с АГ, резистентной к антигипертензивной терапии

Если у больного, несмотря на проведение антигипертензивной терапии тремя различными по механизму действия препаратами, АД продолжает превышать 150/90 мм рт. ст., то АМАД может оказаться полезным. *Отсутствие выраженного антигипертензивного эффекта при комбинированном применении препаратов, в действительности, может быть обусловлено наличием феномена "гипертонии на белый халат"* или же "non-dipping" ("непогружающегося") профиля АД в

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 67 29.10.2015 12:25:18
Process Black

ночной период времени, то есть *ночной гипертонии, что позволяет заподозрить у такого больного вторичную гипертонию*.

Амбулаторное мониторирование артериального давления во время беременности

Основное значение применения АМАД во время беременности, как и в ее отсутствие, *состоит в выявлении феномена "гипертонии на белый халат", который может быть обнаружен у 30% беременных женщин*. Распознавание его важно, так как позволит предотвратить неоправданную госпитализацию таких женщин или назначение им ненужного или избыточного лечения. В настоящее время разработаны нормативы артериального давления для беременных женщин, и определены характерные его изменения по триместрам беременности и в послеродовом периоде. Выводы о том, что АМАД у беременных может помочь в предсказании развития преэклампсии, пока не являются окончательными. Тем не менее, *имеется более отчетливая положительная корреляция уровней артериального давления по данным АМАД с протеинурией*, чем уровней АД, измеренного методом общепринятой сфигмоманометрии. Данные АМАД могут также лучше предсказать развитие осложнений АГ. *У женщин, диагноз АГ у которых поставлен с помощью АМАД, дети чаще рождаются с меньшим весом, чем у беременных с нормальным АД*. Более того, беременным женщинам с феноменом "гипертонии на белый халат" чаще, чем беременным с нормальным АД, выполнялось кесарево сечение. Это означает, что, *если бы измерение артериального давления во время беременности проводилось с помощью АМАД*, а не только общепринятым методом сфигмоманометрии, то *в ряде случаев можно было бы избежать проведения кесаревого сечения*.

Амбулаторная гипотония

Выше уже приводились данные о пользе *проведения АМАД для выявления эпизодов гипотонии у пожилых лиц*. Этот метод можно применять и у молодых больных, у которых на основании клинических симптомов подозревается гипотония. *АМАД может также выявить зависимое от приема лекарств падение артериального давления у больных АГ*. Такие эпизоды резкого снижения артериального давления могут оказать неблагоприятное действие на людей с нарушениями артериального кровотока, например, при ишемической болезни сердца или цереброваскулярном заболевании.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 68 29.10.2015 12:25:18
Process Black

Амбулаторное мониторирование артериального давления при медикаментозном лечении артериальной гипертонии

Роль АМАД в выборе антигипертепзивной терапии в последнее время стала предметом многочисленных исследований и до конца еще не установлена. Однако самые последние работы в этой области показывают большое значение регистрации артериального давления в течение 24 часов для выбора антигипертензивных препаратов. Более того, последнее хорошо контролируемое исследование показало, что при назначении лечения *на основании данных АМАД врачи применяли гораздо меньше антигипертензивных препаратов*, чем когда они располагали данными только обычного измерения АД в клинике. Кроме того, АМАД предоставляет врачу недоступную ранее по результатам обычного измерения АД *возможность оценки эффективности проводимого антигипертензивного лечения без эффекта* "гипертонии на белый халат", возможность *выявить избыточный эффект антигипертензивных препаратов*, установить *время появления нежелательных симптомов* и определить *продолжительность действия антигипертензивных препаратов в течение суток*.

Кому следует проводить повторный мониторинг?

Проведение АМАД причиняет больному неудобства, и поэтому подходить к его назначению надо дифференцированно. Решение о том, когда следует провести повторное АМАД, принимается врачом на основе клинических данных, из которых можно упомянуть такие факторы, как избыточная вариабельность артериального давления, недостаточная реакция больного на назначенное лечение и риск развития побочного действия лекарств, а также необходимость тщательного контроля за больными с АГ, у которых имеются сопутствующие заболевания, например, такие как сахарный диабет или заболевание почек. *Как правило, нет необходимости повторять АМАД чаще, чем один раз в год*. Обычному методу измерения артериального давления можно доверять при длительном лечении больных, у которых, по данным АМАД, отсутствует феномен "гипертонии на белый халат". Категории больных, которым могут быть полезны повторные АМАД, указаны ниже.

Показания к проведению повторного АМАД

Обычно повторные АМАД достаточно проводить один раз в год следующим больным:

- *с феноменом "гипертонии на белый халат";*

- *получавшим антигипертензивную терапию при "гипертонии на белый халат";*
- *пожилым с гипотонией;*
- *с гипертонией в ночное время;*
- *при необходимости изменений в антигипертензивной терапии.*

1.5. Автоматическая сфигмоманометрия: самостоятельное измерение артериального давления

Уже 50 лет известно, *что уровень артериального давления, самостоятельно измеренного дома, бывает ниже, чем зарегистрированный врачом*. Это расхождение между результатами измерения артериального давления в домашних и клинических условиях неоднократно подтверждалось, независимо от того, измеряет ли давление сам больной, или его родственники, или друзья. Почему тогда самостоятельное измерение артериального давления в домашних условиях не завоевало такую же популярность, как самостоятельное определение больными сахарным диабетом содержания сахара в моче? Этому есть несколько объяснений... Обучение больного измерению артериального давления с помощью аускультативного метода трудоемко, оно требует затрат времени и не всегда удобно для многих людей. При самостоятельном измерении АД трудно избежать предвзятого отношения в момент регистрации уровня собственного артериального давления. Врачи часто отмечают, что самостоятельное измерение артериального давления вызывает у больного тревогу и беспокойство, у него возникает навязчивый интерес к своему давлению. Большинство автоматических приборов для самостоятельного измерения артериального давления не имеют соответствующего официального разрешения для их использования, или же показано, что они дают неточные значения АД. Из-за того, что метод самостоятельного измерения артериального давления мало использовался, нет обоснованных данных для того, чтобы оценить его место в современной клинической практике (Г. Биверс и соавт., 2005).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 70 29.10.2015 12:25:19
Process Black

По этим причинам самостоятельное измерение артериального давления больными в домашних условиях не получило широкой поддержки со стороны врачей, хотя этот метод пользуется значительной популярностью у больных. Однако после появления точных и недорогих автоматических приборов для измерения АД, которые способны распечатывать на бумаге значения артериального давления вместе с датой и временем его измерения или сохранять эти данные в электронной памяти для последующего анализа, многие из перечисленных выше возражений против широкого распространения метода самостоятельного измерения АД потеряли свою актуальность. *В настоящее время мы наблюдаем возрождение интереса к самостоятельному измерению артериального давления больными в домашних условиях*. Подтверждением тому стало обсуждение метода экспертами, собравшимися со всего мира на Первую международную согласительную конференцию по самостоятельному измерению артериального давления, состоявшуюся в Версале в 1999 году. На этой конференции обсуждались аргументы за и против метода самостоятельного измерения артериального давления и были выработаны рекомендации по использованию данных, получаемых с помощью этого метода, в клинической медицине. Лейтмотивом конференции было признание необходимости дальнейших исследований для определения роли самостоятельного измерения артериального давления больным для практической медицины. Появление новых точных автоматических приборов предвещает закат так называемой классической сфигмоманометрии, и на горизонте забрезжила новая эра в способах измерения артериального давления.

Актуальные вопросы, рассмотренные на Первой международной согласительной конференции по самостоятельному измерению артериального давления в 1999 году.

1. *Приборы и их валидность*
2. *Нормальные значения АД*
3. *Процедуры, которыми должен овладеть пользователь*
4. *Польза самостоятельного измерения больным АД в диагностике АГ*
5. *Прогностическое значение самостоятельного измерения больным АД*
6. *Применение способа самостоятельного измерения больным АД в терапии и клинических исследованиях*

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 71 29.10.2015 12:25:19
Process Black

Автоматические приборы как альтернатива ртутному сфигмоманометру

Автоматические приборы для измерения АД, выдающие распечатку значений АД и времени измерения АД, позволили избавиться от многих источников ошибок, свойственных общепринятому методу аускультативного измерения давления, и таким образом повысили точность измерения, при условии, конечно, что сами эти приборы достаточно точны. Ртутный сфигмоманометр постепенно исчезает из клинической практики, однако, мы должны с сожалением констатировать, что имеем не слишком много альтернативных устройств, способных прийти к нему на смену. Автоматические приборы, поступившие на рынок и сконструированные для самостоятельного измерения АД, хотя и разрабатывались специально для клинического применения, все же пришлось приспосабливать для выполнения функций, для которых они первоначально вовсе не предназначались. Появление точных автоматических приборов для измерения АД приветствуется, хотя и не обходится без проблем. *Во-первых*, автоматические приборы печально известны своей неточностью, хотя, надо признать, что сейчас на рынке появляются и точные приборы. *Во-вторых*, эти приборы при разработке предназначались для самостоятельного измерения АД, и не следует рассчитывать на то, что они будет пригодны для клинического применения, или что их точность долго сохранится в процессе эксплуатации, хотя эти приборы действительно применяют в больницах и клиниках и даже используют при проведении ряда научных исследований по АГ. *В-третьих*, осциллометрические способы измерения АД, применяющаяся в таких аппаратах, не способны обеспечить точное измерение артериального давления во всех ситуациях, в частности, у больных с аритмиями, например, при тахисистолической форме мерцательной аритмии. У некоторых больных, по невыясненным до конца причинам, невозможно измерить артериальное давление осциллометрическим способом. *В-четвертых*, врачи не очень склонны доверять алгоритмическим методам, которые строго сохраняются в тайне производителями таких приборов. Для того чтобы быть уверенными в рекомендуемой валидности автоматических приборов для измерения артериального давления, необходимо, чтобы такая сравнительная оценка нового и стандартного приборов осуществлялась в соответствия с официальными протоколами в специально созданных для этого лабораториях.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 72 29.10.2015 12:25:19
Process Black

Точность прибора: требования к валидности сфигмоманометра

Производство приборов для измерения артериального давления — большой и выгодный бизнес. Например, в Германии ежегодно продается 1,2 миллиона запястных приборов для самостоятельного измерения АД. Лишь малая доля из сотен предложенных моделей была подвергнута независимой оценке на валидность, но не потому, что пользователи этими приборами хорошо обслуживаются своими поставщиками. Как профессиональные пользователи этими приборами, мы обязаны удостовериться в том, что когда производится измерение АД, мы получаем точные результаты, правильно отражающие гемодинамический статус обследуемого. Если этот основной принцип игнорируется, то нашим больным может быть поставлен неточный диагноз и назначено неправильное медикаментозное лечение, либо назначены ненужные лекарства на очень длительное время. Поэтому *в последнее десятилетие большое внимание обращалось на оценку валидности приборов, измеряющих артериальное давление*, независимо от тех хвалебных отзывов на эти приборы, которые исходят от самих производителей. Сегодня имеется и опубликовано два стандарта оценки приборов, измеряющих АД: Ассоциации распространения медицинской техники (AAMI), который был принят в США Управлением по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами в качестве государственного стандарта, и более обстоятельный стандарт Британского гипертонического общества (BHS). Протоколы оценки автоматических приборов для измерения АД по этим стандартам *предусматривают сравнение результатов измерения АД с уровнями артериального давления, измеренного традиционным аускультативным методом у здоровых лиц и у больных АГ, причем в различных диапазонах АД и в разных возрастных группах*. На основании этих результатов оценки, в соответствии с указанными протоколами, могут быть рекомендованы для клинического применения только такие приборы, которые обеспечивают высокую степень точности в определении как систолического, так и диастолического артериального давления.

В настоящее время производители не обязаны гарантировать точность своей продукции, хотя заботящиеся о своей репутации фирмы приветствуют возможность подвергнуть свои приборы независимой оценке согласно общепринятому протоколу. Европейский Союз издал директиву, согласно которой рекомендуется (но не в обязательном порядке), чтобы все приборы для измерения АД, которые

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 73 29.10.2015 12:25:20
Process Black

продаются на территории стран-участниц, подвергались независимой оценке на валидность, согласно клиническому протоколу измерения артериального давления.

Приборы для самостоятельного измерения артериального давления

Во всех автоматических приборах для измерения артериального давления используется осциллометрический метод. Существует три категории таких приборов для измерения АД: на плече, на запястье и на пальце.

Требования к приборам для самостоятельного измерения АД

- *Должны иметь сертификат Европейского Союза*
- *Должны быть подвергнуты независимой точной оценке на валидность по протоколам AAMI или BHS*
- *Должны быть обеспечены шкалой для измерения АД как в миллиметрах ртутного столба, так и в килопаскалях*
- *Не рекомендуется использовать приборы для измерения АД на пальце*
- *Приборы для измерения АД на запястье надо использовать с большой осмотрительностью*
- *Рекомендуется лучше всего пользоваться приборами для измерения АД на плече*
- *Производителей надо призвать к изготовлению "регулируемых манжеток", подходящих для рук разных размеров у взрослого населения*
- *Необходимо ежегодно публиковать списки рекомендованных государственными органами для продажи приборов, прошедших положительную оценку по валидности.*

Рекомендации по применению автоматических приборов для измерения АД

Приборы для измерения артериального давления на пальце

Приборы для измерения АД на пальце руки *не рекомендованы для клинического применения из-за их неточности*, так как результаты измерения искажаются вследствие вызываемой приборами периферической вазоконстрикции. Такого рода искажения тем больше, чем дистальнее расположено место регистрации АД, а также зависят и от положения руки во время измерения.

Приборы для измерения артериального давления на запястье

Приборы для измерения АД на запястье страдают теми же недостатками. И хотя они дают более точные показатели в сравнении с приборами для измерения АД на пальце, следует обращать внимание на строгое соблюдение требований по правильному их применению, особенно, касающихся *положения манжетки на руке — она должна быть расположена на уровне сердца*.

Приборы для измерения артериального давления на плече

Рекомендации, касающиеся измерения АД, в основном, приложимы к этому типу автоматических устройств. *У больных следует использовать манжетки соответствующих размеров*. Невозможно точно измерить АД автоматическим прибором у больных с аритмиями. Кроме того, у некоторых людей по непонятным пока причинам вообще не удается измерить АД автоматическими приборами.

Требования к процедуре самостоятельного измерения АД

В принципе, рекомендации для самостоятельного измерения артериального давления не отличаются от тех, что касаются измерения давления вообще, но есть моменты, на которые следует обратить особое внимание.

В настоящее время самостоятельное измерение АД по большей части производится большинством больных по собственной инициативе, с помощью приборов, имеющихся в свободной продаже, и без медицинского контроля. Самостоятельное измерение АД больными должно рассматриваться врачами как способ, который помогает им улучшить контроль за АД и повысить эффективность проводимого лечения у информированных больных, которые остаются под медицинским наблюдением (Г. Биверс и соавт., 2005).

Частота измерений

Частота самостоятельных измерений АД может меняться в зависимости от показаний и от той информации, которую стремятся получить с их помощью. Данные измерений в первый день использования прибора не должны учитываться при статистическом анализе, так как они получены в процессе ознакомления с методикой, и на них может повлиять связанное с этим волнение. Результаты, полученные

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 75 29.10.2015 12:25:20
Process Black

в первый день, часто не отражают истинные значения уровня АД, характерного для данного больного.

Рекомендации по проведению процедуры самостоятельного измерения АД

- *Измерение АД надо проводить после пятиминутного пребывания в покое*
- *Следует пользоваться автоматическими приборами, которые получили положительную оценку их валидности*
- *Рекомендуется пользоваться приборами с манжетками, сдавливающими плечевую артерию*
- *Приборы для измерения АД на запястье ненадежны*
- *Манжетка прибора должна быть надета на плечо той руки, на которой более высокий уровень АД и располагаться на уровне сердца*
- *Частота измерений:*
  Начальная стадия и период подбора лечения — измерение АД медицинским работником 1 раз в неделю;
  Самостоятельные измерения АД: 2 раза — утром и вечером;
  Период длительного наблюдения — как минимум в течение одной недели раз в три месяца
- *Дневник больного ненадежен*
- *Следует использовать принтер или прибор, снабженный электронной памятью, чтобы иметь возможность сохранить и передавать данные для анализа*
- *Не следует использовать для анализа записи измерений АД за первый день*
- *Для вычисления среднего значения АД при самостоятельном его измерении надо использовать все измерения за последующие дни*
- *При аритмии может потребоваться неавтоматизированное устройство для измерения АД*
- *Самостоятельное измерение АД следует проводить под медицинским наблюдением*
- *Больные должны пройти обучение самостоятельному измерению АД и каждый год проходить проверку своего навыка*
- *Самостоятельное измерение АД подходит больным, имеющим сильную мотивацию в отношении наблюдения за своим здоровьем*
- *Больные, имеющие инвалидность по соматическому или психическому заболеванию, не могут самостоятельно пользоваться прибором для измерения АД*

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 76 29.10.2015 12:25:21
Process Black

Предвзятое отношение лица, самостоятельно измеряющего артериальное давление

Ненадежность данных, полученных при самостоятельном измерении АД, была продемонстрирована при сравнении их с результатами скрыто проводившейся регистрации АД с помощью автоматической системы хранения данных. *Приборы, снабженные памятью, способны уменьшить влияние* предвзятого отношения лица, самостоятельно измеряющего артериальное давление.

Обучение больных

Врачи в первую очередь сами должны быть хорошо осведомлены о сильных и слабых сторонах, присущих самостоятельному измерению больными артериального давления. Они также обязаны знать о степени точности и надежности тех приборов, которыми пользуются их больные, и должны быть в состоянии дать совет относительно положения на рынке автоматических аппаратов для самостоятельного измерения АД. Обучение больных должно быть сконцентрировано на оборудовании, процедуре самостоятельного измерения давления, интерпретации результатов, вариабельности уровней артериального давления, границах нормы, а также на необходимости калибровки и поддержания прибора в хорошем состоянии. Для того, чтобы наилучшим образом выполнить эту задачу, медицинские сестры, которые чаще всего обучают больных, могут воспользоваться соответствующими компакт-дисками и соответствующими методическими рекомендациями, с которыми полезно ознакомить больных, испытывающих тревогу по поводу самостоятельного измерения АД.

Требования, предъявляемые к больному

Лишь немногие больные неспособны самостоятельно измерить артериальное давление. Метод может быть рекомендован больным, которые хотят участвовать в своем лечении. Самостоятельное *измерение АД может оказаться невозможным у больных с физическими недостатками или душевными расстройствами*.

Диагностические пороговые уровни артериального давления

Кривая зависимости между уровнем АД и риском развития сердечно-сосудистых осложнений является непрерывной, то есть, не существует порогового значения артериального давления, сверх

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 77 29.10.2015 12:25:21
Process Black

которого риск скачкообразно возрастает. Однако в своих решениях врач должен основываться на диагностических критериях или принятых в практической деятельности пороговых значениях уровней АД.

Пороговые значения уровней артериального давления, по данным измерения его общепринятыми методами, не могут быть экстраполированы на показатели измерения АД автоматическими методами. Для определения пороговых величин уровней артериального давления могут быть использованы различные методологические подходы, причем наиболее удовлетворительным следует признать такой подход, который был бы в состоянии с*вязать пороговые уровни АД с развитием сердечно-сосудистых заболеваний*. Однако такие данные отсутствуют в отношении самостоятельного измерения АД. Рекомендуемые пороговые значения АД, представленные ниже, основаны на статистическом анализе базы данных большого исследования, в котором сравнивались результаты наблюдения 5422 лиц с нормальными АД и больных АГ, не получавших антигипертензивные препараты.

Диагностические пороговые значения АД

- *Данные длительных исследований, отсутствуют*
- *Рекомендуемые значение уровней АД получены на основании статистической оценки имеющейся базы данных*
- *Верхней границей нормального АД можно считать 135/85 мм рт. ст.*
- *Пороговые значения АД при использовании приборов для самостоятельного измерения давления предстоит определить на основании проспективных исследований по изучению исходов заболеваний*

Клинические показания

Использование самостоятельного измерения артериального давления в клинической практике только началось; поэтому значение метода станет яснее по мере его распространения среди больных и накопления научно- обоснованных данных. Потенциальные возможности использования этого метода изложены далее; показания к применению метода, в основном, те же, что и для амбулаторного мониторирования АД, хотя основания для проведения самостоятельного измерения артериального давления не столь определенные, как для АМАД (Г. Биверс и соавт., 2005).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 78 29.10.2015 12:25:21
Process Black

Возможные показания для клинического применения самостоятельного измерения АД

Представленные здесь показания, в основном, являются предварительными, а доказательства в поддержку применения самостоятельного измерения АД в указанных ниже случаях должны быть получены в исследованиях, проводящихся в настоящее время.

- *Феномен "гипертонии на белый халат"*
- *Пожилой возраст*
- *Беременность*
- *АГ в сочетании с сахарным диабетом*
- *Резистентная гипертония*
- *Для улучшения приверженности больного назначенной антигипертензивной терапии*
- *Предсказание прогноза*
- *Как ориентир при проведении антигипертензивной терапии*

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 79 29.10.2015 12:25:22
Process Black

ГЛАВА 2.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

2.1. Исторические аспекты изучения механизмов регуляции артериального давления

Уильям Гарвей (1578–1657) — основатель учения о кровообращении.

1868 г. — Илья Фаддеевич Цион и Людвиг Бём открыли депрессорные нервы.

1868 г. — Д. Джонсон, 1877 г. Д. Эвальд выявили гипертрофию стенок артериол и вен и связали ее с повышением АД.

1879 г. — М.Ш. Магомед предположил существование АГ, не связанной с первичным поражением почек.

I880-е годы — И.П. Павлов в клинике С.П. Боткина изучает физиологию нервов сердца.

1883 г. — С.П. Боткин высказал догадку о спазме сосудов, затрудняющем работу сердца.

1898 г. — Р. Тигерштедт и Г.А. Бергман получили прямые доказательства участия почки в регуляции АД.

1898–1905 гг. — Д. Абель с сотр., Штольц и Дахин выделили и синтезировали адреналин.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 80 29.10.2015 12:25:22
Process Black

1902 г. — В.М. Бейлисс доказал существование ауторегуляции сосудистого тонуса.

1904 г. — Л. Жорес указал, что сморщивание почек может происходить как в результате воспаления, так и вследствие артериолосклероза.

1911 г. — И. Франк предложил термин «эссенциальная гипертония».

1919 г. — Г. Бергер и Дейл синтезировали норадреналин.

1922 г. — Г.Ф. Ланг разделил артериальные гипертензии на гипертоническую болезнь и вторичные (симптоматические) гипертензии.

1925 г. — Райтер описал юкстагломерулярный аппарат почки.

1928 г. — Е.П. Фрей и Г. Краут обнаружили калликреин в моче человека.

1933 г. — Гольдблатт, 1934 г. — Ульф фон Эйлер установили депрессориый эффект семенной жидкости человека и постулировали существование простагландинов.

1936 г. — Е.М. Тареев исследовал злокачественную форму гипертонической болезни.

1940 г. — Д.Х. Пейдж с сотр. определил ренин как фермент, способствующий синтезу некоего вазопрессорного агента.

1948 г. — Р.П. Альквист дифференцировал α- и β-адренорецепторы.

1948 г. — Г.Ф. Ланг обосновал центрогенно-нервную теорию этиологии и патогенеза ГБ.

1950-е годы. — Н.Н. Савицкий с сотр. доказал гемодинамическую неоднородность гипертонической болезни.

1950–70-е годы. — А.Л. Мясников с сотр. развивает нейрогенную теорию патогенеза ГБ.

1953 г. — С.А. Симпсон с сотр., Д.П. Негер с сотр. выделили альдостерон из надпочечников.

1957 г. — Э.С. Бергстрем с сотр. выделил в чистом виде простагландины E_1 и F_1.

1958 г. — Д.Х. Пейдж с сотр. открыл ангиотензин.

1959 г. — К. Аоки в университете Киото вывел линию крыс с генетически обусловленной «спонтанной» гипертензией.

1969 г. — А.С. Гайтон выдвинул теорию пропорциональной (короткого действия) и интегральной (длительного действия) систем контроля АД.

1970-е годы — открытие почечных депрессорных липидов.

Конец 70-х — начало 80-х годов — открытие предсердного натрийуретического гормона.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 81 29.10.2015 12:25:22
Process Black

1975 г. — Ю.В. Постнов выдвигает мембранную теорию гипертонической болезни.

1980 г. — Р. Фуршготт и сотр. выявили эндотелиальный фактор релаксации сосудов.

1982 г. — Д. Де Мей, 1985 г. — Рубаньи доказали существование эндотелина.

2.2. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления

Артериальное давление, согласно формуле Франка, прямо пропорционально минутному объему крови и общему периферическому сосудистому сопротивлению. Минутный объем крови определяется частотой сердечных сокращений и ударным объемом, который тесно связан с объемом циркулирующей крови (ОЦК). Сосудистое сопротивление зависит главным образом от тонуса резистивных сосудов, а в патологических условиях также и от органических изменений в сосудистой стенке. Поэтому все звенья нейрогуморальной системы, влияющие на ОЦК, показатели сердечного выброса, тонус артериол и состояние сосудистой стенки являются регуляторами артериального давления.

У здоровых людей уровень АД отличается достаточной устойчивостью, несмотря на то, что в жизни каждого человека неоднократно возникают обстоятельства или условия, способствующие гипертензивным реакциям (отрицательные эмоции, нервное перенапряжение, рефлекторные воздействия, избыточное потребление поваренной соли, возрастная гормональная перестройка и т.д.). Такая сбалансированность этого важнейшего показателя кровообращения обеспечивается многими факторами, которые можно объединить в две группы систем: прессорную и депрессорную. Ниже представлены данные о наиболее значимых составляющих этих систем (С.Б. Шустов и соавт., 1997, 2004).

Барорецепторный механизм. Афферентным звеном рефлекса являются импульсы с барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, которые поступают в сосудодвигательный центр ЦНС и приво-

дят к преобладанию парасимпатического тонуса над симпатическим. В результате этого урежается частота сердечных сокращений, уменьшается сердечный выброс, происходит вазодилатация. Такая перестройка работы сердечно-сосудистой системы обеспечивает снижение артериального давления.

Хеморецепторный механизм. Включается при снижении АД до 80 мм рт. ст. и ниже. Уменьшение содержания кислорода и повышение напряжения углекислоты в крови раздражает хеморецепторы каротидного синуса и аорты. Импульсы попадают в вазомоторный центр, возбуждается симпатическая нервная система, что ведет к восстановлению величины АД.

Ишемическая реакция ЦНС. Ишемия сосудодвигательного центра возникает при быстром снижении АД до 40 мм рт. ст. Это обусловливает возбуждение симпатической нервной системы и повышение артерального давления.

Описанные выше нейрогенные механизмы регуляции АД реализуются главным образом симпатической и отчасти парасимпатической нервной системой. Медиатором симпатической системы является норадреналин, воздействующий на β_1 — (учащение и усиление сердечных сокращений), α_1– α_2 — рецепторы (увеличение тонуса гладкомышечных клеток сосудов). Ацетилхолин, медиатор парасимпатической системы, урежает частоту сердечных сокращений и вызывает вазодилатацию некоторых групп сосудов. Следует отметить, что, оказывая существенное влияние на сердечный ритм и проводимость, парасимпатическая нервная система играет сравнительно малую роль в регуляции АД, хотя выраженная ваготония может сопровождаться гипотонией.

Ауторегуляция сосудистого тонуса. В опытах на денервированных резистивных сосудах показано, что повышение АД приводит к сужению их просвета. Снижение артериального давления вызывает дилатацию артериол. Данная реакция направлена на поддержание постоянства тканевого кровотока. Необходимо особо остановиться на ауторегуляции мозгового кровообращения, поскольку этот вопрос имеет большое клиническое значение в отношении оценки риска мозговых катастроф при гипертонических кризах и при неоправданно быстром снижении АД у гипертоников при назначении лечения. Нормальный мозговой кровоток составляет 50 мл/мин на 100 г мозга и поддерживается за счет саморегуляции в диапазоне среднего гемодинамического давления от 60 до 120 мм рт. ст. у здо-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 83 29.10.2015 12:25:23
Process Black

ровых людей и от 120 до 160 мм рт. ст. у лиц со стабильной гипертензией.

Стрессовая релаксация сосудов. При быстром и выраженном повышении АД происходит медленное растяжение кровеносных сосудов, которое препятствует дальнейшему нарастанию гипертензии, либо приводит к снижению артериального давления.

Почечно-объемный механизм. При снижении АД уменьшается выведение почками соли и воды, которые задерживаются в организме и способствуют повышению артериального давления.

Перемещение жидкости в капиллярах. Быстрое и значительное увеличение ОЦК (например, при массивной инфузионной терапии) приводит к повышению АД и внутрикапиллярного давления. При этом возрастает транссудация жидкости через стенку капилляра, уменьшается ОЦК и снижается АД.

Реологические свойства крови. В соответствии с формулой Пуазейля, кровоток обратно пропорционален вязкости крови. При увеличении последнего показателя возрастает давление в сосудах, что способствует поддержанию адекватного обеспечения тканей кровью.

Баланс электролитов. Задержка натрия в организме приводит к задержке воды, увеличению ОВЖ и ОЦК. Кроме того, накопление натрия в сосудистой стенке ведет к сужению просвета сосудов и сенсибилизирует гладкомышечные элементы медии к влиянию прессорных агентов. Калий в физиологических концентрациях обладает депрессорным эффектом, а в высоких — вазоконстрикторным. Дефицит двухвалентных катионов — внеклеточного кальция и магния — потенцирует гипертензивный эффект натрия.

Тканевые метаболиты. АТФ, АДФ, промежуточные продукты цикла Кребса, ацетат, лактат, снижение pH вызывают вазодилатацию. Обычно это относится к регионарному кровотоку и не влияет на системное АД. Увеличение содержания углекислоты в крови способствует расширению мозговых сосудов.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС). Ренин — это фермент, вырабатываемый в юкстагломерулярном аппарате почек и катализирующий переход ангиотензиногена в ангиотензин I. Под влиянием ангиотензин-превращающего фермента ангиотензин I переходит в биологически активный ангиотензин II, который является одним из наиболее мощных вазопрессоров. Активация РАС происходит при снижении АД, ортостазе, ограничении поваренной соли в ди-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 84 29.10.2015 12:25:23
Process Black

ете, β-адренергических воздействиях, повышении уровня опиоидных пептидов, простациклина, $ПГЕ_2$, увеличении функциональной активности калликреин-кининовой системы (см. далее). Выработка ренина снижается в горизонтальном положении тела человека, при повышении АД, солевой диетической нагрузке, под влиянием вазопрессина и предсердного натрийуретического гормона. В настоящее время доказано существование не только ренин-ангиотензиновой системы сосудистого русла, но и РАС сосудистой стенки и сердечной мышцы.

В 2002 г. Б.И. Шулутко и соавт., была открыта еще одна альтернативная прессорной РААС система депрессорного ангиотензина. В общих чертах эта система функционирует следующим образом. Под влиянием ренина из ангиотензиногена образуются два типа А-I: $АТ_{1-10}$ и $АТ_{1-9}$. Далее под действием $АПФ_1$ из $АТ_{1-10}$ образуется привычный нам А-II ($АТ_{1-8}$), а под действием $АПФ_2$ — новый «депрессорный» А-II ($АТ_{1-7}$). Эти данные безусловно новы, видимо реальное их осмысление потребует времени.

Минералокортикоиды. Важнейшими минералокортикоидами у человека являются альдостерон, вырабатываемый клетками клубочковой зоны коры надпочечников, и дезоксикортикостерон (ДОК), продуцируемый в пучковой зоне. Минералокортикоиды задерживают в организме натрий и воду, увеличивают экскрецию калия, а также оказывают прямое прессорное действие на сосуды. Основным стимулятором секреции альдостерона является ангиотензин II, кроме того играют роль АКТГ и ионы калия. Между уровнем альдостерона и РАС имеется обратная отрицательная связь. Функциональное единство РАС и клубочковой зоны коры надпочечников дало основание выделить ренин-ангиотензин-альдостероновую регуляторную систему (РААС). Секреция ДОК стимулируется кортикотропином.

Глюкокортикоиды. Кортизол способствует повышению АД за счет центрального действия (активация симпатической нервной системы), сенсибилизации адренорецепторов сосудов, торможению выработки эндотелиального фактора релаксации и прямого эффекта на сосудистую стенку. Кроме того, в высоких концентрациях кортизол может взаимодействовать с минералокортикоидными рецепторами — кортикостероидными рецепторами I типа (Fraser R., 1989).

Катехоламины. Мозговое вещество надпочечников здорового человека секретирует в кровь адреналин и, в меньшей степени, норадреналин и дофамин. Адреналин, обладающий в основном β-адре-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 85 29.10.2015 12:25:24
Process Black

нергическим эффектом, неоднозначно влияет на гемодинамику. С одной стороны, этот гормон увеличивает частоту сердечных сокращений и сердечный выброс. Вместе с тем, воздействуя на β_1- рецепторы сосудов, он вызывает вазодилатацию. Поэтому при введении малых доз адреналина сначала увеличивается систолическое АД, а затем может наступить легкая гипотония. Эффект действия норадреналина описан при рассмотрении симпатической нервной системы. Дофамин обладает преимущественно депрессорным действием. Активность мозгового вещества надпочечников стимулируется симпатической нервной системой, что стало основанием рассматривать эти два звена регуляции как единую симпато-адреналовую систему.

Вазопрессин. Вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ) — пептид гипоталамуса, секретируемый в кровь нейрогипофизом. Стимулируя реабсорбцию воды собирательными трубочками почек, этот гормон оказывает антидиуретическое действие. Высокие нефизиологические дозы вазопрессина вызывают спазм артериол. Полагают, что *in vivo* вазопрессин не повышает АД, что косвенно подтверждается отсутствием гипертензии при синдроме Пархона (избыточной продукции АДГ).

Простагландины (ПГ) и тромбоксан. ПГ и тромбоксан — биологически активные производные арахидоновой кислоты. В регуляции кровообращения основную роль играют $ПГЕ_2$, простациклин и тромбоксан $А_2$. $ПГЕ_2$ синтезируется многими тканями организма: почками, легкими, мышечной тканью, эндотелием. Основными местами продукции простациклина являются эндотелий и почки. Тромбоксан в больших количествах образуется в тромбоцитах. $ПГЕ_2$ и простациклин являются депрессорными простагландинами, они вызывают вазодилатацию, увеличение экскреции воды и натрийуреза, тормозят пролиферацию гладких мышц сосудов. Простациклин оказывает в основном местное влияние, а на системный кровоток влияет незначительно. Тромбоксан стимулирует вазоконстрикцию и агрегацию форменных элементов крови, регулируя главным образом регионарный кровоток.

Калликреин-кининован система. Калликреин — это фермент, образующийся преимущественно в почках и в меньших количествах — в печени. Субстратом калликреина являются продуцируемые печенью кининогены, из которых путем ограниченного протеолиза образуется декапептид каллидин. Последний под влиянием аминопептидазы превращается в биологически активный брадикинин, яв-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 86 29.10.2015 12:25:24
Process Black

ляющийся мощной депрессорной субстанцией. Вместе с тем роль калликреин-кининовой системы в регуляции гемодинамики неоднозначна, поскольку ее активация приводит как к увеличению продукции депрессорных простагландинов, так и к повышению функциональной активности РАС.

Депрессорные полипептиды. Эта группа объединяет в себе различные гормоны, общей чертой действия которых является депрессорный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы. Предсердный натрийуретический гормон, секретируемый миокардом предсердий в ответ на их дилатацию или повышение внутрипредсердного давления, стимулирует выделение воды и натрия, а также оказывает прямое гипотензивное действие на сосуды. Вазоактивный кишечный полипептид, образующийся в желудочно-кишечном тракте, помимо влияния на пищеварительную систему, вызывает расширение кишечных сосудов. Депрессорным эффектом обладает и другой гастроинтестинальный гормон — секретин. Паратгормон, основной механизм действия которого связан с регуляцией фосфорно-кальциевого обмена, является слабым вазодилататором.

Почечные депрессорные липиды. В конце 70-х годов прошлого столетия было установлено, что в мозговом веществе почек образуются депрессорные липидные субстанции непростагландинового ряда. Последующие исследования показали, что этими соединениями являются 1-0-алкиловые эфиры фосфатидилхолина и нейтральный липид мозгового вещества почек. Экспериментальными исследованиями продемонстрирована острая вазодилатация и гипотензия после однократного введения почечных депрессорных липидов и длительная гипотензия (40–70 ч после последней инъекции) от многократных инфузий препаратов данных веществ. Почечные депрессорные липиды обладают весьма мощным физиологическим действием, поскольку способны предотвращать повышение АД, вызванное введением столь сильного вазопрессора, как норадреналин.

Эндотелиальные факторы. Эндотелий имеет собственную гуморальную систему регуляции сосудистого тонуса. Помимо простациклина, из эндотелия выделены фактор релаксации сосудов и пептид эндотелин, являющийся одним из наиболее сильных вазоконстрикторов.

Опиоидные пептиды. К этой группе соединений относятся β-эндорфин, метионин- и лейцин-энкефалин. Воздействуя на центральные и периферические опиатные рецепторы, опиоидные пептиды

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 87 29.10.2015 12:25:24
Process Black

снижают АД и урежают частоту сердечных сокращений. Вместе с тем они активируют такие прессорные звенья, как РАС и мозговое вещество надпочечников.

Тиреоидные гормоны. Тироксин и трийодтиронин учащают сердечный ритм и увеличивают показатели сердечного выброса, одновременно снижая периферическое сосудистое сопротивление.

Инсулин. Инсулин, как и тиреоидные гормоны, оказывает неоднозначное влияние на гемодинамику. Известно, что под воздействием инсулина на почки в организме происходит задержка натрия и воды, кроме того, инсулин активирует симпатическую нервную систему. В то же время инсулин оказывает слабое депрессорное действие на сосуды и уменьшает вазоконстрикцию, вызванную норадреналином.

Ожирение и гиперинсулинемия. У части больных ГБ большое значение для формирования и прогрессирования АГ приобретают ожирение и характерные для него нарушения жирового, углеводного и инсулинового обменов. Как известно, клетки жировой ткани (адипоциты) существенно изменяют метаболизм и теряют чувствительность к обычным физиологическим стимулам — действию катехоламинов, ангиотензина, инсулина, симпатическим стимулам и т.д. В связи с этим у больных, страдающих ожирением, закономерно повышается активность САС, РААС, наблюдается гиперальдостеронизм, гипертрофируется кора надпочечников и т.п. В результате резистентности тканей к действию инсулина у больных ожирением, как правило, обнаруживают повышенный уровень инсулина (гиперинсулинемию), а также гипертриглицеридемию.

Как известно, *гиперинсулинемия* сопровождается:

- Повышением активности САС;
- Активацией РААС и задержкой Na^+ и воды в организме;
- Стимуляцией развития гипертрофии сосудистой стенки.

Все три фактора являются важнейшими механизмами формирования и прогрессирования АГ. В последние годы много внимания уделяется изучению клинической картины и патогенеза так называемого «*метаболического синдрома*», в основе которого лежит, как известно, наличие ожирения, инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии и АГ. У лиц с метаболическим синдромом существенно повышен риск возникновения ИМ, внезапной сердечной смерти и сахарного диабета. В связи с этим N.M. Kaplan предложил называть сочетание таких факторов риска как ожирение, инсулинорезистент-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 88 29.10.2015 12:25:25
Process Black

ность, гипертриглицеридемия и АГ «*смертельным квартетом*». Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия рассматриваются в настоящее время в качестве пусковых факторов, инициирующих целый ряд механизмов, приводящих в конечном счете к развитию на фоне ожирения гиперлипидемии, АГ и ИБС.

Соматотропный гормон (СТГ). Полагают, что в физиологических концентрациях СТГ не влияет на состояние сердечно-сосудистой системы и является маркером центральной α-адренергической активности. Однако длительное воздействие больших количеств соматотропина вызывает гипертрофию желудочков сердца и формирование гиперкинетического кровообращения, а также может способствовать пролиферации и утолщению интимы и медии сосудов (Левина Л.И., 1989).

Нарушение транспорта катионов через клеточную мембрану. В прошлом столетии было показано (Ю.В. Постнов, 1975), что у больных эссенциальной АГ наблюдается значительное повышение проницаемости мембран для одновалентных ионов (Na^+, K^+, Li^+ и др.), что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов Na^+ и Ca^{2+}. Этому способствует также уменьшение связывания внутриклеточного Ca^{2+} и выведения его из клетки. В результате возрастает внутриклеточная концентрация Ca^{2+} и Na^+, также тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки, повышается ОПСС. Некоторые исследователи считают, что именно эти дефекты мембранного транспорта Ca^{2+} и Na^+ лежат в основе наследственной предрасположенности к возникновению АГ (Ю.В. Постников, В.Н. Орлов, Е.Е. Гогин и др.).

Ростовые факторы. В плазме крови находится ряд пептидных факторов роста, происходящих из разных тканей (печени, слюнных желез, гипофиза и др.) и оказывающих на них митогенное воздействие. Некоторые из этих факторов имеют исключительное значение в инициировании аномальных реакций роста. Сосудистая стенка выделяет ростовые факторы, которые участвуют в ремодуляции сосудов и формировании АД.

Физиологическая роль факторов роста человека до сих пор точно не известна. Помимо них в плазме, вероятно, существуют еще другие, а также ингибирующие факторы, так как человеческая сыворотка вызывает ингибирование роста в тканевых культурах. С переходом плазмы в интерстициальную жидкость и потом в лимфу вещества роста и ингибирования теряются. Клетки в тканевых культурах

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 89 29.10.2015 12:25:25
Process Black

неспособны расти в 100%-ной сыворотке, но растут в 100%-ной лимфе.

Ремоделирование сердца — это нарушение структуры и функции сердца в ответ на повреждение, перегрузку или утрату части жизнеспособного миокарда. Выделяют следующие типы ремоделирования сердца: гипертрофия миокарда, дилатация полостей, фиброз стромы, изменение геометрических характеристик желудочков. Необходимо разграничивать физиологическую (спортсмены) и патологическую гипертрофию миокарда. При физиологической гипертрофии происходит пропорциональное увеличение кардиомиоцитов и стромы с сохранением архитектуры миокарда и усилением работы сердца. Систолическая и диастолическая функция сердца не нарушаются. Патологическая гипертрофия за счет артериальной гипертензии сопровождается непропорциональным увеличением стромы или кардиомиоцитов с нарушением архитектуры миокарда, увеличением его жесткости и снижением диастолического наполнения левого желудка. При этом нарушается диастолическая и(или) систолическая функция левого желудочка и формируются условия для возникновения жизнеопасных аритмий. Увеличение массы левого желудочка — прогностический признак сердечно-сосудистых осложнений и смертности, более значительный, чем собственно повышение уровня АД и другие факторы риска, исключая возраст.

Следует выделить факторы, стимулирующие ремоделирование сердца при артериальной гипертензии: ангиотензин II, альдостерон, эндотелины, кальций, фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов.

Ингибиторами ремоделирования сердца является: брадикинин, оксид азота, простациклин, глюкокортикоиды, трансформированный фактор роста β_1.

Ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии — это изменение структуры и геометрии сосуда в ответ на долговременное воздействие патологических факторов. Изменению подвергаются: эндотелий, субэндотелиальный слой и медия. Эндотелий является самым крупным органом (вес = 1800 г), выполняющим следующие функции: регуляцию сосудистого тонуса за счет синтеза вазоактивных веществ, клеточного роста, свертывания и фибринолиза, иммуно-воспитательных процессов, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, сосудистой проницаемости, окисления липопротеидов низкой плот-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 90 29.10.2015 12:25:25
Process Black

ности. В последнее время идентифицированы следующие вазоактивные вещества:

а) вазоконстрикторы и проагреганты (ангиотензин II, эндотелины 1, 2, 3, тромбоксан A_2, простагладин $F2_\alpha$, лейкотриен C_4, лейкотриен$Д_4$);

б) вазодилататоры и антиагреганты (брадикинин, оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простациклин, простагландин E_2).

В процессе ремоделирования сосудов выделяют следующие типы:

- гипертрофия стенок за счет утолщения мышечного и субэндотелиального слоев;
- дилатация или общее увеличение сосуда в результате изменения клеточного и внеклеточного компонентов стенки;
- общие изменения или атрофия сосуда, обусловленные снижением кровотока (постстенотическое и др.);
- уменьшение просвета сосуда, ведущее к полному анатомическому закрытию («феномен разрежения»).

В заключение следует подчеркнуть, что ремоделирование сосуда является следствием артериальной гипертензии и причиной ее прогрессирования.

Гемореологические нарушения возникают на ранних этапах становления артериальной гипертензии и играют важную роль в повышении общего периферического сопротивления и уровня АД. Гемореологические изменения в значительной мере обусловлены повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижением деформируемости эритроцитов. Существенную роль в развитии реологических нарушений играют повышение концентрации фибриногена плазмы, депрессия фибринолиза, повышение активности фактора Виллебранда.

Гемодинамические факторы. В основе развития гипертензии лежит нарушение соотношения минутного объема крови и периферического сопротивления, которое реализуется в типах гемодинамики: гиперкинетическом, гипокинетическом и смешанном (эукинетическом).

Таким образом, сегодня существуют патогенетические концепции АГ, по сути, объединяющие все имеющиеся теории и во многом объясняющие гетерогенность природы и разнообразие клинических форм этого заболевания. С точки зрения М.С. Кушаковского,

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 91 29.10.2015 12:25:25
Process Black

АГ — это результат взаимодействия наследственных факторов, предрасполагающих к развитию заболевания, и различных внешних воздействий, реализующих такую возможность.

***«ГБ* представляется нам одновременно „болезнью регуляции" и „болезнью (формой) компенсации (приспособления)"»** (Кушаковский М. С., 1983).

Одна из концепций патогенеза АГ представлена на рис. 1 (Kaplan N., 1994).

Согласно взглядов Е.Е. Гогина, в условиях жизни современного человека (урбанизация, «вестернизация», информационный «шквал», многообразие социальных и бытовых стрессовых ситуаций) накапливаются и закрепляются множественные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (курение, ожирение, алкоголь, гиподинамия). При этом происходит более частое и филогенетически неоправданное (т.е. не сопровождающееся возрастанием физических нагрузок) повышение АД. На этом фоне у лиц с генетически предопределенными нарушениями механизмов регуляции АД развивается и закрепляется стабильная АГ.

С точки зрения С.А. Бойцова, по преобладающим механизмам развития и клиническим особенностям течения, проецирующимся на возрастные особенности морфофункциональных изменений сер-

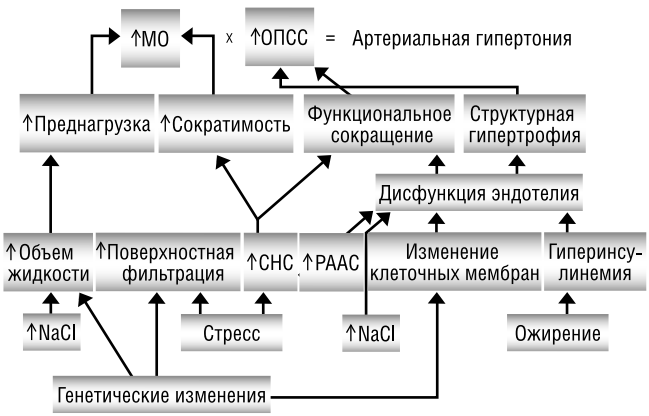


Рис. 1. Схема развития АГ (Kaplan N., 1994)

дечно-сосудистой системы, можно выделить три основные разновидности артериальной гипертензии:

- АГ, развивающуюся в младшей группе больных, — до 35 лет;
- АГ средней возрастной группы — от 35 до 48 лет;
- АГ у больных старше 48 лет.

В первой группе основным механизмом развития АГ является гиперактивация симпатоадреналовой системы. Для средней возрастной группы основой развития АГ чаще всего является метаболический синдром. В старшей возрастной группе развитие АГ с новыми гемодинамическими механизмами происходит на фоне прогрессирования склеродегенеративных процессов в почках и сосудах головного мозга (рено-паренхиматозные и церебрально-сосудистые типы АГ).

Таким образом, обсуждая проблемы патогенеза АГ с современных позиций, можно сказать, что «***АГ — мультифакторное заболевание, развивающееся как нарушение процессов адаптации человека к условиям окружающей среды при условии генетических предопределенных поломок механизмов регуляции АД и на фоне закономерно возникающих патофизиологических и инволютивных процессов в организме, которые могут повлиять на механизмы регуляции АД***» (Бойцов С.А., 2000).

Нарушения нейрогуморальной регуляции работы сердца и сосудов приводят к эндотелиальной дисфункции, развитию АГ с поражением органов мишеней, что лежит в основе сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и др. Эта последовательная цепь событий — прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска до гибели больного — нашла свое отражение в современной теории патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, **теории сердечно-сосудистого континуума.** Авторы этой теории — V. Dzau, E. Braunwald (1991), проанализировав и подытожив фундаментальные открытия в кардиологии конца XX в., нашли объяснение многим актуальным клиническим проблемам развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Мелатонин — гормон, вырабатываемый эпифизом (шишковидной железой). Согласно современных данных учёных мелатонин является мощным эндогенным антиоксидантом, хорошим иммуномодулятором, активным стимулятором ПОЛ, надежным терморегулятором, прекрасным репродуктивным фактором, замечательным

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 93 29.10.2015 12:25:26
Process Black

биоритмологическим агентом, достоверным маркером нарушений адаптации, эффективным корректором нарушений адаптационных процессов и другое.

Ритм продукции мелатонина эпифизом носит циркадианный характер (суточный ритм, с периодом близким с 24 часами). Кроме того, в последнее время установлено, что **мелатонин,** несмотря на некоторые противоречивые выводы части исследований, **является гипотензивным** (в частности — антигипертензивным) **агентом** (Reiter R.J. et al., 2009). Набор, по крайней мере, следующих факторов позволяет считать данное утверждение верным:

- удаление эпифиза в эксперименте на животных и в связи с его опухолью у человека ведет к артериальной гипертонии (Vaughan G.M. et al., 1979);
- систематический прием, например в течение 3–6 недель на ночь, терапевтических доз мелатонина больными с артериальной гипертонией дает антигипертензивный эффект, а также гипотензивный у нормотоников (Cagnacci A. et al., 1998; Arangino S. et al., 1999; Scheer F.A. et al., 2004). Р.М. Заславской с соавт. (2008, 2010) показано, что добавление мелатонина к стандартным антигипертензивным препаратам повышает эффективность терапии;
- у пациентов с гипертонической болезнью мелатонина меньше, чем в адекватных для сравнения группах здоровых (Frank A.J.L. et al., 2004; Бондаренко Е.В., 2008);
- у лиц группы non-dippers ночное количество мелатонина ниже, чем у dippers (Zeman M. et al., 2005);
- прием терапевтических доз мелатонина нормализует суточные ритмы АД (Frank A.J.L. et al., 2004; Бондаренко Е.В., 2008).

Механизм гипотензивного действия мелатонина в конечном итоге состоит в дилатации резистивных сосудов микроциркуляторного русла, то есть снижении периферического сопротивления. Осуществляется эта дилатация через:

- снижение симпатического тонуса, снижение продукции норадреналина надпочечниками (Tuck M.L. et al., 1985; Kurpesa M. et al., 2002; Stolarz K. et al., 2002);
- снижение продукции вазопрессина гипоталамусом (Е.В. Бондаренко, 2008);
- улучшение эндотелиальной функции и «прямого» дилатационного эффекта (A. Kamierczak et al., 2006).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 94 29.10.2015 12:25:26
Process Black

По данным С.И. Рапопорта и соавт., (2009) выявлено большое число звеньев влияния мелатонина на снижение сосудистого тонуса: воздействие на МТ-рецепторы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические окончания периваскулярных нервов, воздействие на адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры стимуляции мышечного сокращения, угнетение секреции серотонина, снижение продукции вазопрессина и норадреналина. Имеет значение также стимуляция продукции простагландина E_2, простациклина, активации дофаминэргических и ГАМК-эргических механизмов.

Более интимный механизм согласно L. Paulis и E. Simko (2007) выглядит следующим образом: мелатонин активирует МТ рецепторы в эндотелиальных клетках. Эта активация ведет к увеличению растворенного Ca_2+ в этих клетках — NO — гуанилциклазы в гладкомышечных клетках сосудов микроциркуляторного русла; отсюда дилатация последних.

Патогенетический континуум артериальной гипертензии

В последние десятилетие показано, что перечень патогенетических факторов, обусловливающих повышение АД, не исчерпывается, а существующий арсенал антигипертензивных средств, отражающий классические представления о патогенезе АГ, не обеспечивает терапевтический эффект при резистентной форме АГ. Стремительное развитие научных технологий позволило выявить новые клеточные и молекулярные уровни патогенеза ЭАГ и признать возможность развития самых разных его сценариев, инициируемых как отдельными пусковыми факторами, так и их комбинациями, которые можно рассматривать в контексте патогенетического континуума (ПГК).

В случае ЭАГ ПГК охватывает не только непосредственно реализующие гемодинамику системы: сердце, сосудистую систему, кровь и почки, регулирующие ее циркулирующий объем. Перепрограммируются и другие системы и органы, причем на разных уровнях, участие которых ранее не предполагалось. В последние годы признана роль иммунной системы (ИС), стресса эндоплазматической сети (ЭС), метаболической дисрегуляции и эпигенетических механизмов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии (Е.П. Харченко, 2015).

Иммунная система и АГ. В экспериментальных моделях тимэктомия и спленэктомия, трасплантация клеток тимуса и селезенки, как

перенос антител к тимусу, могут изменять развитие АГ. Генетический полиморфизм α-фактора некроза опухоли (α-ФНО), трансформирующего фактора роста и интерлейкина (ИЛ) 6 ассоциируется с АГ. Парадоксально, но некоторые противовоспалительные препараты и иммунодепрессанты (например, нестероидные противовоспалительные средства и циклоспорин) вызывали у пациентов АГ. В числе цитокинов, по-разному влияющих на развитие АГ, α-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-17. Регуляторные Т-клетки оказывают протективный эффект при АГ, по-видимому через индукцию и образование ИЛ-10.

Состояние ИС и влияния ее на развитие АГ (D. Harrison и соавт., 2011, 2013) рассматривают, как формирующуюся двухступенчатую модель АГ. Предполагается, что на первом этапе эти гипертензивные факторы вызывают умеренное повышение АД до 135–140 мм рт. ст., действуя на мозг, почки и сосудистую систему. Эти начальные подъемы АД, именуемые как предгипертония, вызывают воспалительную реакцию, генерирующую неоантигены, которые активируют Т-клетки. Возникшая воспалительная реакция ведет к входу эффекторноподобных Т-клеток в периваскулярные пространства и почки. Происходит также мобилизация макрофагов, отчасти обусловленная сигнализацией от Т-клеток. Цитокины и другие медиаторы воспаления, высвобождаемые инфильтрованными макрофагами и Т-клетками, работают согласованно с гипертензивными факторами, вызывая сосудистую и ренальную дисфункцию и содействуя вазоконстрикции и затем ремоделированию сосудов. Это соответственно вызывает сдвиг в кривой давление—натрийурез, задержку Na^+ и переход ко второй стадии — устойчивой АГ. Специально следует подчеркнуть, что воспалительный ответ при АГ сильно зависит и модулируется ферментами, генерирующими свободные радикалы, таких как НАДФ-оксидазы.

Кратко о роли ИС в развитии АГ можно сказать, что врожденная и адаптивная ИС воздействует как на системы, реализующие непосредственно гемодинамику, так и на средства их регуляции на разных уровнях. Влияние ИС на эти системы осуществляется не только адресацией к ним регуляторных молекул через циркуляцию, но и через непосредственное проникновение в них различных ее клеток и развертывание их реакций.

Стресс ЭС. Пусковым фактором нарушения гомеостаза АД часто служит стресс, запускающий в организме каскад реакций. Среди участников этого каскада ЭС — мультифункциональная органелла

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 96 29.10.2015 12:25:27
Process Black

клеточной ретикулярной сети. ЭС ответственна за разные жизненно важные функции: синтез, фолдинг, посттрансляционные модификации и транспорт белков, синтез липидов и стероидов, сборку и трафик мембран, метаболизм лекарств и ксенобиотиков, хранение и высвобождение внутриклеточного Ca^{2+}, регуляцию экспрессии генов и метаболической энергетики, передачу сигналов в ядро, цитоплазму и митохондрии и плазматические мембраны. Стресс ЭС способны вызывать мутации белков, повреждение ДНК, окислительный стресс, тепловой шок, образование реактивных форм кислорода, вирусные инфекции, токсины окружающей среды, перегревание, сдвиги кислотно-щелочного равновесия, механическая перегрузка, лекарственные вещества, воспалительные цитокины, липотоксичность, истощение содержания Ca^{2+}, голодание и старение.

В кардиомиоцитах ЭС регулирует сопряжение процесса возбуждение—сокращение и восприимчива к различным нагрузкам (механическим, эмоциональным, метаболическим, окислительным) как самого сердца, так и сосудов. При АГ в сосудистой системе повышено образование реактивных форм кислорода и азота, что создает окислительный и нитрозативный стрессы в самом сердце и сосудистой системе, ремоделируя их при участии активированной RAC-киназы, запускающей клеточный рост и гипертрофию.

Эпигенетика. Неопределенность с этиологией ЭАГ не могла не привлечь внимание исследователей к эпигенетике — изучению митотических и/или мейотических наследуемых изменений в функционировании генома, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности оснований ДНК. Они обусловлены структурными адаптациями областей хромосом и увековечивают состояния их измененной активности. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эпигенетические изменения могут возникать на протяжении всей жизни — от эмбриональной стадии и до старости — как результат развития или физиологических процессов, влияния окружения или, что хотелось бы подчеркнуть, случайного события.

Открытые первоначально в клетках как регуляторы экспрессии генома и трансляции белков микроРНК циркулируют, как оказалось, в стабильной форме в различных жидкостях тела, включая кровь, и могут служить в качестве нового поколения диагностических и прогностических биомаркеров ССЗ, в том числе АГ. Эксперименты на животных показали активное участие микроРНК в мо-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 97 29.10.2015 12:25:27
Process Black

дуляции гомеостаза АД. В частности, установлена роль микроРНК в поддержании тонуса мускулатуры периферических сосудов и в центральной регуляции объема крови путем модулирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следует отметить, что в числе 27 микроРНК, выявленных в крови больных АГ, циркулирует микроРНК hemv-miR-UL112, кодируемая геномом цитомегаловируса человека, и титры цитомегаловируса коррелировали с количеством hemv-miR-UL112 у больных АГ. Потребуются более широкие исследования для выяснения, может ли hemv-miR-UL112 служить биомаркером АГ.

У человека описано более 1000 различных микроРНК, которые вовлечены в регуляцию экспресии огромного числа генов, что дает основание рассматривать микроРНК как один из ведущих регуляторов сети, обеспечивающей поддержание АД. Исследования по эпигенетике человека находятся лишь в начальной стадии. Предстоит оценить истинный ее вклад в регуляцию АД, взаимосвязь с генетическими факторами и окружением и вклад ее в наследование АГ другими поколениями.

Представленные выше сведения демонстрируют, насколько сложны и многообразны механизмы регуляции артериального давления. Предпринималось немало попыток классифицировать эти механизмы. Наиболее распространенным является их деление на прессорные и депрессорные. Однако целый ряд вазоактивных веществ (адреналин, инсулин, тиреоидные гормоны) обладают противоположным действием на сердце и сосуды и не могут быть однозначно отнесены ни к той, ни к другой группе. Кроме того, ряд депрессорных субстанций (простациклин, брадикинин, опиоидные пептиды) активирует мощные прессорные звенья, влияние которых на системный кровоток нивелирует гипотензивный эффект первых (С.Б. Шустов и соавт., 1997, 2004).

А. Гайтон (1980) разделил регуляторные механизмы на пропорциональную (быстрого действия) и интегральную (длительного действия) системы. К первой он отнес баро- и хеморецепторные рефлексы, ишемическую реакцию ЦНС и РАС, ко второй — РААС и почечно- объемный механизм. Однако в настоящее время доказано существование РАС сердца и сосудов, которая реализует длительную регуляцию, а в отношении альдостерона твердо установлено, что он участвует и в быстрых реакциях эндокринной системы, в частности, при изменении положения тела. Эти факты, а также то, что в

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 98 29.10.2015 12:25:28
Process Black

представлениях о пропорциональной и интегральной системах никак не отражены депрессорные эндокринные механизмы, не позволяют безоговорочно разделять воззрения А. Гайтона.

Необходимо отметить, что весьма слабо разработаны вопросы физиологической значимости различных звеньев регуляции. В общем плане считается, что прессорные системы обладают более сильным эффектом и большими функциональными резервами, нежели депрессорные. Малоизученным остается вопрос взаимодействия гормонов в регуляции гемодинамики. Имеются также данные о том, что регуляция при гипер- и гипокинетическом вариантах кровообращения осуществляется за счет разных механизмов (С.Б. Шустов и соавт., 1997, 2004).

Таким образом, современные представления о регуляции АД имеют в большой степени качественный характер, и многочисленные попытки создания количественных математических моделей пока не привели к достаточно успешным результатам. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается (С.А. Бойцов, 2006).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 99 29.10.2015 12:25:28
Process Black

ГЛАВА 3.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Артериальное давление — естественно изменяющийся физиологический показатель. У здоровых лиц адаптация к физическим или эмоциональным стимулам приводит к изменению артериального давления. Вариабельность артериального давления — это колебания АД, превышающие физиологические нормы.

Кроме того известно, что уровень АД у человека подвержен значительным спонтанным колебаниям. Причины вариабельности АД (ВАД) относительно некоего «истинного» уровня АД разнообразны, но их можно четко разделить на две основные группы. *Первая из них* отражает *возможные погрешности в измерении* (несоблюдение техники измерения, недостаточная квалификация измеряющего, неисправный прибор). *Другую группу причин* можно определить как *биологическую ВАД* (true biological variability). Биологическая ВАД многообразна. Прежде всего, вспоминается 24-часовая ВАД, на которую влияет не только снижение АД во время сна, но и физическая активность субъекта в течение суток, а также психоэмоциональные факторы различной интенсивности и продолжительности. АД «вариабельно» и в течение более коротких отрезков времени — часы, минуты и даже между отдельными сердечными сокращениями (beat-to-beatvariability) и в течение более длительных периодов — дни, ме-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 100 29.10.2015 12:25:28
Process Black

сяцы, времена года. Наконец, к ВАД можно условно отнести возрастные изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Известно, что САД с возрастом увеличивается, а ДАД претерпевает характерные двухфазные изменения (В.М. Горбунов, 2012).

3.1. Современные взгляды на вариабельность артериального давления

В последнее время интерес исследователей был сосредоточен на 24-часовой ВАД. Независимое от среднего уровня АД прогностическое значение этого показателя в отношении риска сердечно — сосудистой смертности было сравнительно недавно подтверждено в крупном исследовании PAMELA. Были разработаны новые, более точные индексы для вычисления суточной ВАД (представлены далее). Несмотря на это, мнение специалистов относительно важности оценки ВАД у больных АГ оставалось сомнительным. Считается, что прогностическое значение вышеупомянутых индексов в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при включении в модель усредненных значений АД весьма ограничена. Сомнения вызывает также информативность 24-часовой ВАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии (АГТ).

Ситуация резко изменилась в марте 2010 г., когда одновременно в журналах Lancet и Lancet Neurology были опубликованы 4 статьи, посвященные ВАД. Первым автором в трех публикациях выступил P.M. Rothwell. Научная новизна этих работ заключалась в переносе акцента на значение *долгосрочной* ВАД (так называемой ВАД от визита к визиту) как предиктора ССО. По мнению N. Poulter (2010) если результаты анализов, включенных в эти публикации верны, то это означает необходимость коренного пересмотра наших представлений об АД как факторе риска ССО, а также о том, как мы должны измерять, контролировать и мониторировать АД. Новая концепция ВАД нашла в научных кругах много сторонников. Следует отметить, однако, что некоторые авторитетные исследователи настроены по отношению к новой идеологии достаточно скептически.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 101 29.10.2015 12:25:29
Process Black

В первой значительной отечественной работе по суточному мониторированию АД (СМАД) ВАД определяется как отклонения от кривой суточного ритма. Это определение превосходно описывает современные методы анализа 24-часовой ВАД, но не может быть применено к используемым в последнее время методам анализа ВАД на основании результатов традиционных измерений АД и самоконтроля АД (СКАД).

В.М. Горбуновым (2012) предлагается следующее определение: *ВАД — отклонения АД от среднего уровня, выражаемые стандартным отклонением от среднего (SD) или родственными SD индексами.*. Согласно современным представлениям к ВАД не относятся, например, циркадные колебания или утренний подъем АД.

3.2. Классификация вариабельности артериального давления

В клинической и научно-исследовательской деятельности принята следующая условная классификация ВАД:

1. *Ритмические колебания АД* (beat-to-beat variability), *связанные с автономным функционированием сердечно-сосудистой системы и дыхательным циклом.* Эта разновидность ВАД изучается преимущественно в фундаментальных научных исследованиях.
2. *ВАД в рамках визита* (within-visit variability) — колебания АД при сравнении 3-х (нескольких) последовательных традиционных измерений в ходе одного визита к врачу. Изучена мало, поскольку до настоящего времени анализировалась преимущественно одной исследовательской группой на материале когорт TIA (Transient ischemic attack) и ASCOT. Формально эту ВАД можно определить как краткосрочную, однако нельзя не отметить принципиальные не только количественные, но и качественные отличия от 24-часовой ВАД: на внутривизитную ВАД существенное влияние оказывает тревожная реакция на измерение, в то время как результаты СМАД от этого ограничения практически свободны.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 102 29.10.2015 12:25:29
Process Black

3. Для оценки *суточной* ВАД в публикации А.Н. Рогозы и соавт., (2012) предлагается отдельно анализировать этот показатель в периоды сна и бодрствования; авторским коллективом на основании статистических методов были разработаны соответствующие нормативы. Действительно, оценка 24-часовой ВАД как SD связана с существенными ограничениями: во-первых, на данный показатель влияют циркадные колебания АД, кроме того, не учитывается последовательность в которой выполнялись измерения. В настоящее время наиболее актуальны два показателя суточной ВАД: рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn), и средняя реальная ВАД (average real variability — ARV24) SDdn, рассчитывается по формуле:

   (SDдень × продолжительность дня + SDночь × продолжительность ночи)/ суммарная продолжительность дня и ночи.

   Этот метод простейшим образом устраняет влияние перепада день-ночь на ВАД. ARV24 (L. Mena и соавт., 2003) усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, в отличие от SD и SDdn учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения. Метод расчета AVR24 близок к методу, некогда предложенному H. Schachinger (1989), однако учитывает также величину интервалов между измерениями:

$$ARV = \frac{1}{\Sigma w} \sum_{i=1}^{n-1} w \bullet (АД_{i+1} - АД_i)$$

   (w — интервал между $АД_{i+1}$ и $АД_i$).

4. *Вариабельность* АД *в разные дни* (day-to-day variability). Определяется на основании СКАД (обычно 5–7последовательных дней). ВАД рассчитывается как SD отдельно для утреннего и вечернего периодов. Измерения, выполненные в течение каждой сессии (по 3 утром или вечером) предварительно усредняются. ВАД средней продолжительности занимает промежуточное положение между 24-часовой и долгосрочной ВАД. Преимущества

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 103 29.10.2015 12:25:29
Process Black

такого способа оценки ВАД связаны с общими преимуществами СКАД (доступность, повышение приверженности больных лечению).

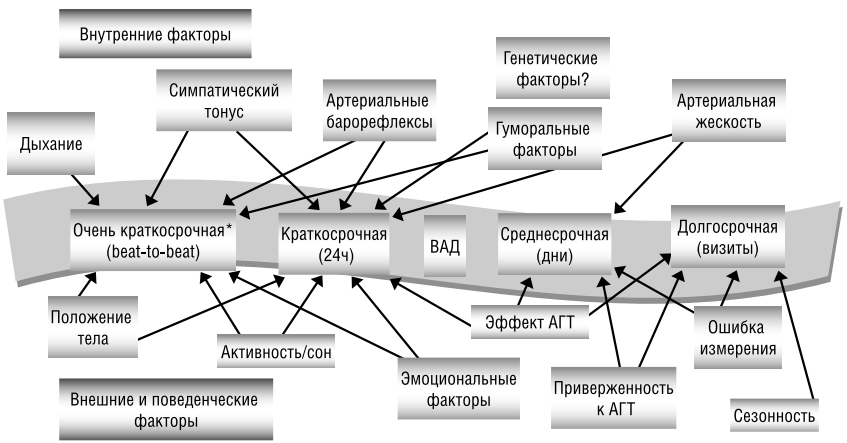
5. *Долгосрочная ВАД* — отклонения АД от среднего уровня, регистрируемые *в течение длительных промежутков времени* (недели, месяцы). На практике оценивается как ВАД от визита к визиту (visit-tovisit variability) на основании традиционных клинических измерений АД. Эта разновидность ВАД определяется как SD или как коэффициент вариации (CV), равный SD/M, где M — среднее значение АД. Однако, поскольку SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с усредненным уровнем АД, для описания ВАД от визита к визиту был выведен более точный коэффициент VIM (variation independent of mean), не зависящий от уровня АД. VIM вычисляется по формуле SD/Mx. Величина возведения в степень (x) определяется для каждой выборки отдельно на основании подгонки кривой по следующему графику: по оси Y откладывается SD, по оси X — средние величины АД. Подгонка проводится с таким условием, чтобы коэффициент корреляции между SD и средними величинами АД равнялся нулю. Очевидно, что такие сложные расчеты являются прерогативой крупных научных исследований.
6. *Сезонная ВАД*. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие — в зимнее. Сезонная ВАД может определяться всеми доступными методами измерения АД. По-видимому, наиболее перспективным из них является СМАД, поскольку анализ сезонной ВАД должен сочетаться с изучением циркадного ритма АД в разные времена года. *Таким образом, согласно данных В.М. Горбунова (2012), основными разновидностями ВАД в настоящее время считаются: 24-часовая (определяется на основании СМАД), ВАД средней продолжительности (СКАД), долгосрочная ВАД «от визита к визиту» (традиционные измерения АД).*

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 104 29.10.2015 12:25:30
Process Black

3.3. Механизмы вариабельности артериального давления

Вопрос о механизмах ВАД важен не только с теоретической, но и с практической точки зрения. Его рассмотрение позволяет наметить возможности использования различных показателей на практике, а также с известной осторожностью судить о сравнительной клинической ценности этих индексов. ВАД в современном понимании охватывает несколько показателей, связанных с различными физиологическими факторами (рис. 1).

Очень кратковременные колебания АД (секунды, минуты) отражают автономное центральное и рефлекторное регулирование уровня АД, а также изменения свойств сосудистой стенки. 24-часовая ВАД в значительной степени зависит от активности субъекта, в том числе от цикла бодрствование-сон. ВАД от визита к визиту может зависеть от многих факторов: изменения АГТ, неточности в измерении АД, приверженность лечению, сезонные колебания АД. Последний фактор может воздействовать двояко: прямое влияние на



*Оценка в лабораторных условиях

Рис. 1. Различные виды ВАД и факторы, влияющие на них

АД высоких или низких температур окружающей среды или в связи с неправильной в принципе коррекцией АГТ в зависимости от погодных факторов. Таким образом, ВАД от визита к визиту и сезонная ВАД могут быть взаимосвязаны. Этот факт отражает общую тенденцию к взаимозависимости различных показателей, связанных с измерением АД, которую никогда не следует игнорировать.

Безусловно, долгосрочная ВАД отражает и физиологические, спонтанные колебания АД.

ВАД средней продолжительности (day-by-day) занимает промежуточное положение между 24-часовой ВАД и ВАД от визита к визиту. С одной стороны, домашние измерения, выполняемые в стандартных условиях, мало зависят от активности пациента. В этом отношении ВАД средней продолжительности ближе к ВАД от визита к визиту. С другой стороны, домашняя ВАД имеет общие черты с 24-часовой ВАД: измерения проводятся в течение относительно короткого отрезка времени, во время которого основные физиологические характеристики больного и схема АГТ неизменны. Влияние приверженности АГТ на ВАД средней продолжительности при грамотном выполнении СКАД представляется маловероятным. Поэтому, возможно, оценка ВАД с помощью СКАД является своего рода золотой серединой между СМАД и традиционными измерениями АД.

Интересны также возможные механизмы влияния АГП на ВАД. Одним из таких механизмов называют изменения артериальной жесткости. Впрочем, взаимосвязь с артериальной жесткостью легче объяснить применительно к краткосрочной ВАД; труднее показать, каким образом изменения свойств сосудистой стенки могут повлиять на более долгосрочные разновидности ВАД. В частности, в исследовании Y. Matsui и соавт., (2012) в процедуре многофакторного анализа, описывающей изменения среднесрочной ВАД, значимость скорости распространения пульсовой волны была на грани статистической достоверности.

Можно попытаться обосновать также данные, свидетельствующие о преимущественном влиянии на ВАД АК. Такой эффект, по-видимому, связан с повышением эффективности автономных регуляторных механизмов, в частности, барорефлекса. Впрочем, это предположение базируется на результатах исследования по изучению краткосрочной и очень краткосрочной ВАД. Поэтому применять его к изучению ВАД от визита к визиту, например в исследовании ASCOT, следует с большой осторожностью (см. рис. 1).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 106 29.10.2015 12:25:31
Process Black

3.4. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертонии

В последние годы к ВАД привлечено огромное внимание. Это обусловлено результатами исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Оно является центральным исследованием, в котором выявлено влияние ВАД на риск развития инсульта и других осложнений артериальной гипертонии (АГ). В исследовании было две части (программы): по снижению АД —ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm) и по снижению уровня липидов — ASCOT-LLA (lipid lowering arm). В программу ASCOT-BPLA включены 19 257 больных АГ. Из них 9639 в дальнейшем получали дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) третьего поколения амлодипина в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприлом, а 9618 — β-блокатор (ББ) атенолол в комбинации с тиазидным диуретиком (ТД) бендрофлуметиазидом. Помимо согласия больных на включение в исследование было три программных критерия: АГ исходно с АД >160/100 мм рт. ст. без лечения или >140/90 мм рт. ст. на фоне лечения одним или большим числом антигипертензивных препаратов (АГП), возраст старше 40 и моложе 80 лет, наличие как минимум 3 факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), патологических отклонений на ЭКГ (патологический зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, изменения сегмента ST или зубца Т ишемического генеза), сахарный диабет 2-го типа (не требующий инсулинотерапии), поражение периферических артерий, цереброваскулярные осложнения (ЦВО) в анамнезе (включая транзиторные ишемические атаки) не менее чем 3 мес назад, мужской пол, возраст старше 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, регулярное курение, отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина липопротеидов высокой плотности в плазме крови >6, раннее (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) развитие ишемической болезни сердца (ИБС) у родственников первой линии.

Главной задачей программы ASCOT-BPLA было сравнение частоты развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) с клиническими проявлениями и без них и всех случаев смерти от ИБС

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 107 29.10.2015 12:25:31
Process Black

(основной критерий оценки, или так называемая первичная конечная точка) на фоне стандартного, т.е. старого, режима антигипертензивной терапии (АГТ) — ББ + ТД — и современного режима лечения (АК + ингибитор АПФ). В дополнительную задачу программы (дополнительные критерии оценки, или так называемые вторичные конечные точки) входило сравнение влияния двух режимов АГТ на частоту развития фатальных и нефатальных инсультов. После рандомизации пациенты начинали получать либо 5 мг амлодипина, либо 50 мг атенолола. В последующем в отсутствие достижения целевого уровня АД (систолическое АД — САД <140 мм рт. ст. и диастолического АД — ДАД <90 мм рт. ст. для больных без СД, а также соответственно <130 и <80 мм рт. ст. для больных с СД) необходимую корректировку лечения осуществляли через 6 нед, 3, 6 и 12 мес. В начале производили удвоение дозы исходно назначенных препаратов — амлодипина до 10 мг, атенолола до 100 мг. На следующей ступени переходили к комбинированной терапии: к амлодипину добавляли периндоприл в дозе 4 мг, к атенололу — бендрофлуметиазид 1,25 мг + препараты калия. В дальнейшем дозу периндоприла увеличивали до 8 мг, а бендрофлуметиазида — до 2,5 мг. Наконец, если и при такой терапии целевые уровни АД не были достигнуты, добавляли третий препарат — доксазозин в дозе 4 мг с последующим увеличение дозы до 8 мг. В конце исследования комбинированную АГТ получали 77,8% больных. При этом в группе амлодипина у 68,4% использовали комбинацию амлодипина с периндоприлом, а в группе атенолола — у 55,7% комбинацию атенолола с бендрофлуметиазидом.

В октябре 2004 г. Наблюдательный комитет по безопасности рекомендовал досрочно прекратить исследование, поскольку продолжение лечения атенололом + ТД по сравнению с лечением амлодипином + периндоприлом очевидно увеличивало вероятность развития неблагоприятных исходов. Прекращение исследования началось в декабре 2004 г., при этом средний период наблюдения составил 5,4 года. Обнаружено значительное и достоверное различие по частоте развития инсультов: при лечении амлодипином + периндоприлом частота развития фатальных и нефатальных инсультов оказалась на 23% (относительный риск — ОР 0,77 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,66 до 0,89), чем при лечении атенололом +ТД. Эти различия оказались характерными не только для всех больных в целом, но и для отдельных подгрупп —пациентов, страдающих и не страдающих СД, курильщиков и некурящих, больных

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 108 29.10.2015 12:25:31
Process Black

с избыточной и нормальной массой тела, пациентов старше и моложе 60 лет, мужчин и женщин, лиц с ГЛЖ и без ГЛЖ, больных с сосудистыми осложнениями в анамнезе и без них, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, лиц, имеющих и не имеющих проявления метаболического синдрома. Полученный в ходе исследования эффект имел системный характер и должен, по всей видимости, иметь универсальный механизм. Лечение амлодипином и периндоприлом привело к выраженному снижению АД (среднее АД снизилось на 27,5/17,7 мм рт. ст.). Это снижение было достоверно больше, чем в группе ББ и ТД: среднее различие по САД составило 2,7 мм рт. ст., а по ДАД —1,9 мм рт. ст. Для такого различия по САД вычисленная польза в отношении снижения риска развития КО находится в интервале от 4 до 8%, а для инсульта — от 11 до 14%. Однако режим с применением амлодипина и пе-риндоприла снизил риск развития КО на 14% и риск развития инсульта на 23%. Каким образом можно объяснить это практически в 2 раза более выраженное, чем ожидалось, благоприятное действие режима с применением амлодипина и периндоприла на риск развития инсульта и ИМ? Видимо, существуют еще механизмы благоприятного воздействия периндоприла в комбинации с амлодипином на риск развития ССО. Это предположение и послужило началом изучения роли ВАД в развитии инсульта и ИМ, а также возможности АГП уменьшать ВАД (О.Д. Остроумова, 2012).

У больных АГ проанализировали влияние на риск развития инсульта и ИМ 3 видов ВАД. Вариабельность САД была сильным достоверным предиктором развития как инсульта, так и ИМ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. ДСВ ДАД имела меньшее прогностическое значение, чем вариабельность САД. Прогностическая значимость вариабельности САД между визитами была высокой у всех пациентов (независимо от возраста и достигнутого на фонелечения уровня АД), однако максимальной она была в наиболее молодой подгруппе (моложе 57 лет) и у больных, достигших на фоне лечения САД менее 142,8 мм рт. ст. Прогностическая значимость ВАД в рамках визита к врачу изучена мало. Впервые исследование ASCOT показало, что она является достоверным, хотя и слабым предиктором развития инсульта и ИМ. КСВ АД уступала по прогностической ценности ДСВ АД. Прогностическая значимость КСВ, как и ДСВ, была выше у пациентов с более низкими

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 109 29.10.2015 12:25:32
Process Black

уровнями САД на фоне лечения, а также у более молодых пациентов (моложе 57 лет). Согласно данных О.Д. Остроумовой (2012) влияние СВ АД (как САД, так и ДАД) на риск развития ССО широко изучалась в 1990–2000-е годы, когда была выявлена значимость влияния повышенной ВАД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития инсульта при АГ. В 2007 г. опубликована работа, в которой среди прочих ФР оценивали влияние ВАД в течение суток на риск развития осложнений АГ. Оказалось, что вариабельность (SD) среднедневного САД и ДАД, а также средненочного САД являются независимыми предикторами развития как КО, так и ЦВО. Вариабельность (SD) средненочного ДАД была независимым предиктором развития КО, но не ЦВО. Большое значение вариабельности САД по СМАД как предиктора развития инсульта и ИМ выявлено и в исследовании ASCOT, хотя она (СВ САД) также оказалась менее значимой, чем ДСВ АД (О.Д. Остроумова, 2012).

3.5. Влияние антигипертензивной терапии на вариабельность артериального давления

Вышеописанные результаты, свидетельствующие о разном влиянии двух схем лечения на ВАД, вновь поставили вопрос о ВАД как о мишени АГТ. Такая постановка вопроса долгое время вызывала скептическое отношение. Одной из главных причин этого была зависимость ВАД от среднего уровня АД и возраста. Однако данные последних исследований вызвали новый интерес к проблеме и продемонстрировали способность традиционных способов регистрации АД (не только клинического измерения АД, но также СМАД и СКАД) при использовании соответствующих методов анализа данных определять весьма тонкие и специфические фармакодинамические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП). В настоящее время, безусловно, наиболее актуально использование для этой цели традиционных измерений АД в течение нескольких визитов. С методологической точки зрения важно предварительно рассмотреть соответствующие возможности СМАД и СКАД (В.М. Горбунов, 2012).

Современные способы оценки влияния АГТ на ВАД с помощью СМАД можно продемонстрировать на примере недавно закончен-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 110 29.10.2015 12:25:32
Process Black

ного исследования Y. Zhangи соавт., (2011). Анализировались данные СМАД у 577 больных (исходно и через 3 мес АГТ, программа X-CELLENT). Было сформировано 4 параллельных группы: (прием плацебо, амлодипина, кандесартана либо индапамида-ретард). Все три активных АГП вызывали выраженный антигипертензивный эффект. Однако только амлодипин и индапамид, но не кандесартан снижали 24-часовую ВАД. ARV24 (см. ранее) достоверно снижалась лишь на фоне лечения амлодипином. При этом снижение ВАД при лечении амлодипином было взаимосвязано со снижением среднего уровня АД и вариабельности ЧСС, в то время как аналогичный эффект индапамида был ассоциирован лишь со снижением ночной вариабельности ЧСС. После поправки на величину снижения усредненных цифр АД снижение всех коэффициентов ВАД за исключением 24-часового SD оставалось достоверным.

В работе Y. Matsui и соавт., (2012) ВАД средней продолжительности (day-by-day variability) оценивалась на основании СКАД. Период наблюдения составил 24 нед, визиты в клинику осуществлялись с интервалом в 4 нед, СКАД перед каждым визитом проводилось в течение 5 последовательных дней. ВАД оценивалась простейшим способом (как SD). Основным результатом данного исследования является тот факт, что добавление антагониста кальция (АК) азелнидипина к лечению блокатором рецепторов ангиотензина II (олмесартан) приводило к значительно большему снижению ВАД (и вариабельности ЧСС), чем добавление дигидрохлортиазида при сходном снижении средних уровней АД в обеих группах. Кроме того, снижение ВАД при лечении азелнидипином было независимо от других факторов взаимосвязано со снижением скорости пульсовой волны (оценивалась прибором SphygmoCor).

В дополнительном анализе исследования ASCOT был показан преимущественный эффект АК амлодипина и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла на долгосрочную ВАД. Для оценки влияния различных классов АГП на ВАД A. Webb и соавт., (2010) провели метаанализ 389 исследований. Несмотря на существенные различия в результатах, включенных в анализ исследований, в целом в наибольшей степени ВАД снижалась под действием АК, на втором месте по выраженности эффекта оказались петлевые диуретики. Наименее благоприятный эффект оказывали β-адреноблокаторы. Серьезным ограничением данного мета-анализа является использование суррогатного показателя межиндивидуальной

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 111 29.10.2015 12:25:32
Process Black

ВАД SD2 (т.е. в целом по группе) для оценки внутрииндивидуальной ВАД от «визита к визиту (у конкретного пациента). Однако полученные результаты согласуются с данными о профилактическом влиянии антигипертензивных препаратов в отношении инсульта (наибольший эффект АКи наименьший — β-адреноблокаторов).

Концепция вышеописанного метаанализа была подвергнута серьезной критике в работе G. Mancia и соавт., (2012), анализировавших данные исследования ELSA. Как известно, ELSA — проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивалась эффективность влияния атенолола и лацидипина на толщину интима-медиа сонных артерий у больных с мягкой и умеренной АГ. Период наблюдения составил 4 года. Долгосрочная ВАД вычислялась как CV при наличии у пациентов данных измерения клинического АД как минимум на 7 визитах (интервалы — 6 мес), либо 3 СМАД (интервалы —1 год). Следовательно, были возможны два способа расчета долгосрочной ВАД. ВАД от «визита к визиту» по данным СМАД (не путать с 24-часовой ВАД!) была на 20–25% меньше и слабо коррелировала ($r^2 < 0,022$) с аналогичной ВАД, вычислявшейся на основании клинических измерений. Взаимосвязь между ВАД от визита к визиту по данным СМАД и традиционной 24-часовой ВАД также была весьма ограниченной ($r^2 < 0,026$), при этом величина последней была в 2–3 раза больше. Авторам не удалось обнаружить существенных различий во влиянии двух АГП на внутри индивидуальную ВАД. В частности, это относится и к пациентам, получавшим монотерапию (в исследовании было возможно добавление к лечению дигидрохлортиазида). Межиндивидуальная ВАД была значительно больше по величине, чем внутрииндивидуальная, и не отражала с достаточной точностью результатов лечения. По заключению авторов: 1) ВАД от «визита к визиту», определяемая на основании СМАД, значительно отличается от этого же индекса, получаемого на основании традиционных измерений. Возникает вопрос — какой из показателей более важен с клинической точкизрения? 2) Межиндивидуальная ВАД у больных, получающих АГТ, резко отличается от внутриидивидуальной ВАД и не может точно отражать колебания АД от «визита к визиту» у конкретного пациента.

Вполне вероятно, что результаты этого анализа также не являются истиной в последней инстанции. В частности, в статье Mancia G. и соавт., (2012) не изучался наиболее информативный индекс долгосрочной ВАД VIM, лацидипин сравнительно редко, во всяком

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 112 29.10.2015 12:25:33
Process Black

случае, реже, чем амлодипин применяется в современной практике лечения АГ. Все это лишний раз свидетельствует о методической сложности изучаемой проблемы (В.М. Горбунов, 2012).

Учитывая огромную прогностическую значимость ВАД между визитами как самостоятельного ФР развития инсульта, в последние годы изучали влияние разных АГП и их комбинаций на ДСВ АД. В крупнейшем метаанализе сравнивали, в том числе эффект АГП (АК, ББ, непетлевых диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II — БРА) на ДСВ АД. В этих исследованиях на протяжении всего периода наблюдения не допускалось назначения второго АГП. Сравнивали эффект монотерапии АГП соответствующего класса и плацебо. Только АК и диуретики достоверно снижали вариабельность САД между визитами. Сходное, хотя и менее выраженное, влияние АГП разных классов выявлено и в отношении вариабельности ДАД.

В настоящее время приоритеты в лечении АГ отданы комбинированной АГП. В этой связи гораздо больший интерес представляет оценка влияния различных комбинаций АГП на ДСВ АД. Только добавление АК к другим АГП обеспечивало значительное и достоверное снижение вариабельности САД. Добавление АГП других классов достоверного влияния на вариабельность САД не оказывало. Результаты этих же исследований были проанализированы по другому: оценивали, изменится или не изменится вариабельность САД при добавлении к препарату АК любых других АГП. Добавление любых других классов АГП к АК не приводило к снижению вариабельности САД между визитами. Но добавление любых других АГП к ингибитору АПФ обеспечивало достоверное снижение вариабельности САД между визитами. В то же время добавление других АГП к ТД, ББ, БРА не приводило к достоверным изменениям вариабельности САД.

Однако самый большой интерес и самое большое значение имеет прямое сравнение влияния двух различных комбинаций АГП на вариабельность АД. В исследовании ASCOT сравнивали влияние комбинации АК амлодипина с ингибитором АПФ периндоприлом и комбинации ББ атенолола с ТД. Значения обоих параметров были достоверно меньше в группе амлодипин + периндоприл, чем в группе атенолол + ТД. Это было обусловлено высокодостоверными ($p < 0{,}0001$) различиями в пользу первого сочетания по влиянию на максимальное САД при небольшом различии по среднему уровню минимального САД в

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 113 29.10.2015 12:25:33
Process Black

обеих группах. Число больных, у которых хотя бы на одном из визитов, начиная от 6 мес. и далее до конца наблюдения, САД достигало 180 мм рт. ст. и более, в групп пеатенолол + ТД было в 2 раза больше, чем в группе амлодипин + периндоприл (19 и 9% соответственно). В этой группе также в 2,5 раза было больше больных, у которых на протяжении периода наблюдения (6 мес и более) САД хотя бы на одном визите достигало 200 мм рт. ст. и более. Следовательно, комбинация амлодипин + периндоприл оказывает более стойкое антигипертензивное действие, более эффективно снижает среднее САД, максимальное САД и вариабельность САД между визитами. Аналогичные данные получены и в отношении ДАД. Таким образом, комбинация амлодипин + периндоприл оказывает более стойкий антигипертензивный эффект (в отношении как САД, так и ДАД), более эффективно снижает среднее и максимальное АД, а также вариабельность САД и ДАД между визитами, чем комбинация атенолол + ТД.

Влияние АГТ на КС АД ранее не изучалась. Только в исследовании ASCOT сравнивали влияние двух упомянутых комбинаций АГП на ВАД внутри визита. Среднее SD САД внутри визита (рассчитывали как среднее для всех SD САД начиная с 6-го месяца лечения и далее по всем визитам до конца периода наблюдения) составило 5,91 мм рт. ст. в группе атенолол + ТД (95% ДИ от 5,87 до 5,94 мм рт. ст.), тогда как в группе амлодипин + периндоприл оно было достоверно меньше — 5,42 мм рт. ст. (95% ДИ от 5,38 до 5,45 мм рт. ст.; $p < 0{,}0001$). При этом SD САД, т.е. вариабельность САД внутри визита, на каждом визите было меньше в 1-й группе, чем во 2-й. КВ снизился в 1-й группе уже к 6-й неделе и в дальнейшем продолжал снижаться, достигнув минимального значения к 6 мес, и на протяжении всего периода наблюдения (5 лет) оставался на достигнутом уровне. Следовательно, комбинация амлодипин + периндоприл достоверно снизила вариабельность САД внутри визита. В группе атенолол + ТД в первые недели лечения вариабельность несколько уменьшилась, хотя и в меньшей степени, чем в группе амлодипин + периндоприл, но к 6-му месяцу вернулась к исходной и затем не менялась.

Таким образом, эта комбинация не влияла на вариабельность САД внутри визита. Видно также, что вариабельность САД внутри визита и на каждом визите на протяжении всего периода наблюдения была ниже в группе амлодипин + периндоприл, чем в группе атенолол + ТД. Назначение атенолола, а в последующем его комбинации с ТД, не изменяло вариабельности САД внутри визита. В то

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 114 29.10.2015 12:25:33
Process Black

же время назначение амлодипина, а в последующем в комбинации с периндоприлом уменьшало вариабельность САД внутри визита.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о возможности снижения вариабельности САД внутри визита (КСВ) на фоне комбинированной АГТ АК амлодипином и ингибитором АПФ периндоприлом (О.Д. Остроумова, 2012).

В исследовании ASCOT сравнивали влияние 2 комбинаций на ВАД в течение суток при помощи СМАД. Анализ данных, полученных в части исследования АВРМ показал, что вариабельность (SD, КВ) САД и ДАД в дневные часы была достоверно меньше в группе амлодипин +периндоприл, чем в группе атенолол + ТД. Сходные тенденции выявлены и в отношении вариабельности (SD, КВ) САД и ДАД в ночные часы.

Кроме того установлено,что как SD, так и КВ дневного САД в группе амлодипин + периндоприл были ниже, чем в группе атенолол + ТД, на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, комбинация амлодипина и периндоприла уменьшает ВАД (между визитами, суточную и внутри визита) по сравнению с комбинацией атенолола и ТД. Поправкой на ВАД (особенно на ВАД между визитами) полностью объясняются выявленные в исследовании ASCOT различия по частоте развития инсультов и ИМ между этими группами.

Недавно, впервые в истории лечения больных АГ, ВАД получила признание в рекомендациях по лечению АГ (Великобритания). В обновленные рекомендации Национального института клинического мастерства (NICE), вышедшие в августе 2011 г., включена глава, посвященная измерениям АД, и даны указания по использованию SD. В этих рекомендациях отмечается целесообразность применения научно апробированных препаратов для уменьшения ВАД.

Итак, ВАД, особенно ДСВ — второй после уровня АД прогностически значимый и независимый ФР развития инсульта при АГ, в том числе у пациентов, получающих АГТ. Она способна не только снизить уровень АД, но и уменьшить его вариабельность. Однако возможности разных классов АГП и различных их комбинаций по влиянию на ВАД нуждаются в уточнении. В исследовании ASCOT выявлены преимущества комбинации АК и ингибитора АПФ при сравнении с комбинацией ББ и ТД вснижении ВАД между визитами, внутри визита и в течение суток, что имело значение в снижении риска развития инсульта (О.Д. Остроумова, 2012).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 115 29.10.2015 12:25:34
Process Black

Очевидная эффективность применения амлодипинав комбинации с периндоприлом в исследовании ASCOT привела к созданию фиксированной комбинации этих препаратов (в России она называется «престанс» и появилась в 2010 г.). Престанс имеет два показания к применению — АГ и ИБС. Он выпускается в 4 вариантах соотношения доз, что очень удобно в обычной клинической практике: амлодипин 5 мг + периндоприл 5 мг, амлодипин 5 мг + периндоприл 10 мг, амлодипин 10 мг + периндоприл 5 мг, амлодипин 10 мг + периндоприл 10 мг. Широкое использование престанса для лечения пациентов с АГ и/или ИБС позволит повысить эффективность контроля АД и снизить частоту развития ССО (ИМ и инсульта) и смертность от них.

3.6. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертонии

В последние два десятилетия появилось четкое понимание факта, что АГ сопровождается специфическим повреждением сосудистого русла, и что именно артерии являются морфологическим субстратом для формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В связи с этим возникает необходимость получения надежных маркеров повреждения сосудистого компонента и критериев стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений уже на ранней стадии развития заболевания, доступных в условиях реальной медицинской практики. Отечественными учёными С.В. Ляминой и соавт., (2009 г.) было выполнено исследование цель которого заключалась в оценке скоростных показателей кровотока и эластических свойств сосудистой стенки на уровне артерий крупного, среднего и мелкого калибров у лиц мужского пола молодого возраста с артериальной гипертонией I стадии, с непродолжительным гипертензивным анамнезом, с учетом вариабельности АД.

Обследовано 44 пациента с АГ I стадии, I степени, в возрасте от 20 до 45 лет (ср. возраст 31,9 ± 1,14), с длительностью АГ< 5 лет

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 116 29.10.2015 12:25:34
Process Black

(ср. продолжительность гипертензивного анамнеза 2,12 ± 0,22), не имеющие клинических признаков атеросклероза. Верификацию диагноза АГ проводили согласно национальным рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» ВНОК 2004. До включения в исследование регулярной гипотензивной терапии никто из обследованных не получал. Группу контроля составили 12 человек (уровень офисного АД от 110/70 до 129/85 мм рт. ст.), сопоставимые по возрасту и ИМТ с основной группой. С целью изучения показателей вариабельности АД, средних значений систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) автономной амбулаторной системой мониторирования (AND, ТМ 2421/2021, Япония) по общепринятой методике. За нормальные показатели вариабельности АД были приняты следующие значения для САД: день — 15,5 мм рт. ст., ночь — 14,8 мм рт. ст., для ДАД: день — 13,3 мм рт. ст., ночь — 11,3 мм рт. ст. Пациенты с АГ в зависимости от значений вариабельности АД были разделены на две группы: I группу составили пациенты с нормальной вариабельностью АД (n = 20), II группу — с повышенной вариабельностью АД (n = 24), сопоставимые по возрасту и ИМТ. По уровню АД и продолжительности заболевания между пациентами I и II группы существенных различий выявлено не было (табл. 1).

Всем обследуемым через день после проведения СМАД на ультразвуковом сканере TOSHIBA (Япония) линейным датчиком 7,5 МГц

Таблица 1.

Клиническая характеристика обследуемых

Показатели	Контрольная группа (n = 12)	I группа (n = 20)	II группа (n = 24)
Ср. возраст (лет)	28,16 ± 2,62	32,66 ± 1,73	31,27 ± 1,79
Длительность АГ (лет)	—	1,95 ± 0,38	2,16 ± 0,27
ИМТ	25,41 ± 1,26	26,56 ± 0,88	27,85 ± 1,59
САДд (мм рт. ст.)	123,16 ± 1,95	142,32 ± 2,21	143,77 ± 2,35
САДн (мм рт. ст.)	108,23 ± 2,87	122,07 ± 3,21	123,88 ± 2,57
САДс (мм рт. ст.)	119,06 ± 1,69	137,62 ± 2,02	138,77 ± 2,63
ДАДд (мм рт. ст.)	76,38 ± 1,58	89,40 ± 1,84	85,39 ± 1,97
ДАДн (мм рт. ст.)	63,48 ± 2,81	71,5 ± 2,30	70,31 ± 2,02
ДАДс (мм рт. ст.)	73,51 ± 1,39	84,97 ± 1,37	80,04 ± 1,91

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 117 29.10.2015 12:25:34
Process Black

методом дуплексного сканирования исследовали скоростные показатели: пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX), усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV). Исследование проводили при стандартных условиях. Направление плоскости сканирования было строго перпендикулярным продольной оси сосуда и сосудистой стенке, сканирование проводили через максимальный диаметр сосуда. Исследование каротидной артерии проводили на 1,0–1,5 см проксимальнее места ее бифуркации, плечевой — на 2 см выше локтевой впадины, лучевой — артерии на уровне запястья. С целью оценки эластических свойств определяли параметры, характеризующие скорость распространения пульсовой волны и тонус сосудистой стенки (время ускорения — AT, индекс ускорения – AI).

При оценке вариабельности АД получено, что у 54,5% обследованных лиц молодого возраста, имеющих непродолжительный анамнез АГ, выявляется нарушение вариабельности АД, в виде превышения её верхних пороговых значений. У каждого пациента с превышением допустимых значений вариабельности АД, нарушение вариабельности АД выявлялось в дневные часы, однако у 28% нарушение вариабельности АД регистрировалось в течение всех суток, изолированного повышения вариабельности АД в ночное время выявлено не было (табл. 2). По существующим в настоящее время данным, повышенная вариабельность АД является одним из негативных факторов, отражающих неблагоприятное течение АГ, т.к. с ней ассоциируется раннее поражение органов-мишеней (ПОМ), большая частота развития острых сердечно-сосудистых осложнений (ССО): инсульта, инфаркта миокарда.

Учитывая данные о прогностической значимости пульсового давления (ПД) и ассоциированность повышенного ПД с более быстрыми темпами прогрессирования заболевания и ранним развитием ССО, был проведен анализ ПД за сутки у пациентов молодого возраста с АГ. В результате получено, что уже на начальной стадии развития АГ у молодых лиц определяется по сравнению со здоровыми увеличение ПД за сутки на 17,7% (табл. 2). Наиболее значимое различие по величине ПД между здоровыми и больными АГ выявлено в дневное время: среднее значение ПД днем превышало в I группе на 12,2% значение ПД в группе контроля, а во II группе уже на 28,0% (табл. 2).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 118 29.10.2015 12:25:35
Process Black

Таблица 2.

Показатели суточного мониторирования артериального давления

Показатели	Контрольная группа (n = 12)	I группа (n = 20)	II группа (n = 24)
Вар САДд (мм рт. ст.)	11,5 ± 0,36	12,7 ± 0,36	20,52 ± 1,09 ***••
Вар САДн (мм рт. ст.)	9,73 ± 0,54	9,97 ± 0,59	12,45 ± 1,19 **•
Вар ДАДд (мм рт. ст.)	9,63 ± 0,57	9,70 ± 0,40	13,58 ± 0,73 ***•
Вар ДАДн (мм рт. ст.)	8,43 ± 0,5	8,66 ± 0,42	9,55 ± 0,93 *
ПДд(мм рт. ст.)	47,0 ± 1,26	52,77 ± 1,14**	60,18 ± 2,39**•
ПДн(мм рт. ст.)	45,16 ± 1,49	50,66 ± 1,50*	53,45 ± 2,03**

Обозначения: * — p < 0,05 относительно группы контроля; ** — p < 0,01 относительно группы контроля; *** — p < 0,001 относительно группы контроля; • — p < 0,05 относительно I группы; •• — p < 0,01 относительно I группы.

Анализ скоростных показателей у пациентов АГ молодого возраста выявил ряд значимых особенностей кровотока на уровне всех исследуемых сосудов, которые определялись как повышением АД, так и различной вариабельностью АД. У пациентов с повышенной вариабельностью АД на каротидной артерии Vps было выше на 15,8%, Ved на 12,4%, TAMX на 9,3% и TAV на 10,2%, чем у пациентов с АГ, имеющих нормальную вариабельность. На уровне плечевой и лучевой артерии наибольшие различия определялись по значениям Ved: у пациентов II группы Ved на 76,0% и на 78,5%, соответственно, превышали аналогичные показатели, полученные у пациентов I группы, по остальным скоростным показателям существенных различий выявлено не было (табл. 3).

Важным, с клинической точки зрения, является выявленная у пациентов молодого возраста уже на начальной стадии развития АГ тенденция к ускорению кровотока на уровне сосудов мелкого калибра: Vps на 20,0%, Ved на 21,7%, TAMX на 18,9%, TAV на 18,3% превышали аналогичные показатели группы контроля (табл. 3). Следует отметить, что у пациентов, имеющих повышенную вариабельность АД, отмечались наиболее высокие значения скоростных показателей, чем у пациентов с нормальной вариабельностью АД (табл. 3). Ускорение кровотока на уровне сосудов мелкого калибра создает качественно новые условия гемодинамики на периферии, приводящие к развитию ремоделирующих изменений сосудов уже у молодых пациентов.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 119 29.10.2015 12:25:35
Process Black

Таблица 3.

Скоростные показатели кровотока

Показатели	Контрольная группа (n = 12)	I группа (n = 20)	II группа (n = 24)
	каротидная артерия		
Vps (см/сек.)	81,73 ± 9,48	72,16 ± 3,39	83,58 ± 5,38
Ved (см/сек.)	21,16 ± 2,90	20,61 ± 1,88	23,17 ± 2,05
TAMX (см/сек.)	29,75 ± 3,76	28,93 ± 1,90	31,64 ± 1,90
TAV (см/сек.)	16,76 ± 2,20	15,89 ± 1,07	17,52 ± 1,05
	плечевая артерия		
Vps (см/сек.)	67,06 ± 8,28	62,95 ± 3,67	71,04 ± 3,52
Ved (см/сек.)	10,73 ± 1,88	5,64 ± 0,63	9,93 ± 1,58
TAMX (см/сек.)	19,2 ± 3,29	17,16 ± 1,23	18,49 ± 1,49
TAV (см/сек.)	10,3 ± 1,75	9,2 ± 0,76	9,35 ± 0,79
	лучевая артерия		
Vps (см/сек.)	41,56 ± 8,07	46,65 ± 2,60	52,79 ± 4,32
Ved (см/сек.)	5,75 ± 0,96	4,95 ± 0,78	8,84 ± 1,71
TAMX (см/сек.)	11,03 ± 2,02	12,51 ± 1,07	13,66 ± 1,33
TAV (см/сек)	5,33 ± 0,99	6,08 ± 0,53	6,51 ± 0,78

Значимые результаты были получены при анализе показателей, характеризующих скорость распространения пульсовой волны и тонус сосудистой стенки (AI, AT) . Индекс ускорения (AI) у больных АГ был выше по сравнению с группой контроля: на уровне каротидной артерии — на 23,2%, на уровне плечевой — на 22,4%, на уровне лучевой — на 33,3% (табл. 4). У пациентов с повышенной вариабельностью АД (II группа) значения AI определялись повышенными на уровне всех артерий, по сравнению с пациентами, имеющим нормальную вариабельностью АД (I группа): на каротидной артерии — на 18,3%, на плечевой — на 7,0%, на лучевой — на 16,0% (табл. 4). Время ускорения (AT) в целом у пациентов с АГ было меньше, чем у здоровых: на уровне каротидной артерии — на 24,1%, на плечевой — 22,3%, на лучевой — только на 7,9% (табл. 4). При оценке значений AT в зависимости от уровня вариабельности АД у больных АГ существенного различия выявлено не было (табл. 4).

Таким образом, у каждого второго пациента с АГ в молодом возрасте с непродолжительным гипертензивным анамнезом имеет место нарушение вариабельности АД в виде превышения её верхних

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 120 29.10.2015 12:25:35
Process Black

Таблица 4.
Показатели характеризующие эластические свойства сосудистой стенки

Показатели	Контрольная группа (n = 12)	I группа (n = 20)	II группа (n = 24)
	каротидная артерия		
AT (сек.)	0,077 ± 0,004	0,063 ± 0,002**	0,060 ± 0,002**
AI (м/сек.)	8,27 ± 0,64	9,46 ± 0,58*	11,20 ± 0,77*•
плечевая артерия			
AT (сек.)	0,082 ± 0,004	0,060 ± 0,002**	0,068 ± 0,002**
AI (м/сек.)	7,22 ± 0,95	8,73 ± 0,44	9,34 ± 0,63*
лучевая артерия			
AT (сек.)	0,068 ± 0,006	0,063 ± 0,001*	0,062 ± 0,002*
AI (м/сек.)	5,21 ± 0,73	6,56 ± 0,35*	7,61 ± 0,50*

Обозначения: * — p < 0,05 относительно группы контроля; ** — p < 0,01 относительно группы контроля; — p < 0,05 относительно I группы.

пороговых значений. Нарушение вариабельности выявляется преимущественно в дневное время, однако у каждого четвертого из них нарушение вариабельности АД регистрируется в течение суток. (С.В. Лямина и соавт., 2009).

Даже при непродолжительном гипертензивном анамнезе у пациентов молодого возраста определяется увеличение пульсового давления в течение суток, особенно выраженное в дневное время и при повышенной вариабельности АД.

Уже на начальной стадии развития АГ обращает внимание значительное отличие динамики скоростных показателей у больных с повышенным уровнем вариабельности АД в отличии от больных с нормальным уровнем вариабельности АД. Определяется значимое изменение показателей, характеризующих ригидность сосудистой стенки (AI – индекс ускорения, AT — время ускорения) на уровне каротидной, плечевой и лучевой артерий, что свидетельствует о нарушении упругоэластических свойств на исследуемых сегментах артериального русла даже при непродолжительном (< 5 лет) и умеренном повышении уровня АД у лиц молодого возраста.

Наиболее чувствительным показателем в определении артериальной ригидности у больных АГ в молодом возрасте, имеющих различный уровень вариабельности АД может являться индекс ускорения (AI).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 121 29.10.2015 12:25:36
Process Black

Повышенная вариабельность АД у лиц молодого возраста может рассматриваться как дополнительный фактор, усугубляющий повреждение артериальной стенки уже на начальной стадии развития заболевания (С.В. Лямина и соавт., 2009).

3.7. Прогностическое значение вариабельности артериального давления

Прогностическое значение 24-часовой ВАД изучалось в течение длительного времени. Ограничениями многих известных исследований были недостаточная статистическая мощность, селективность групп пациентов, использование произвольных нормативов ВАД, учет исключительно фатальных конечных точек. Надо также отметить, что в данном аспекте изучались в основном SD для САД и ДАД, т.е. показатели, включающие компоненты суточного ритма. В базе IDACO прогностическое значение ВАД изучалось как с поправкой на 24-часовое АД, так и без этой поправки. Без поправки (adjusted model) вариабельность САД была достоверно информативна в отношении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности ($p \leq 0,04$). При включении в модель 24-часового САД (fully adjustedmodel) 24-часовая SD и SDdn потеряли прогностическую значимость ($p \geq 0,71$). В то же время показатели вариабельности ДАД сохранили информативность и после поправки на усредненный уровень АД.

В целом все же результаты IDACO показывают ограничения использования ВАД для стратификации риска. Даже наиболее утонченный показатель ARV24 оказался на грани независимой информативности. При анализе комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки абсолютный риск возрастал как с увеличением 24-часового АД, так и ARV24. Однако при учете 24-часового АД ARV24 объяснял только 0,1% риска. Авторы приводят несколько причин, объясняющих ограниченное прогностическое значение ВАД. Во-первых, это трудность учета влияния АГТ на ВАД; во-вторых, ограниченная воспроизводимость (по нашему мнению, однако, это относится только к SD).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 122 29.10.2015 12:25:36
Process Black

Таким образом, краткосрочная вариабельность АД формально является независимым фактором риска ССО. Но при учете усредненных уровней АД информативность этих показателей ограничена. По сравнению с SDARV24 и SDdn точнее описывают ВАД (В.М. Горбунов, 2012).

В последнее время появились данные о прогностическом значении ВАД, определяемой на основе СКАД. В исследовании Ohasama повышенные величины ВАД *средней продолжительности* ассоциировались со статистически значимым повышением смертности от мозгового инсульта. В финском популяционном исследовании утренняя ВАД оказалась независимым фактором риска ССО. Общим ограничением этих исследований является отсутствие сопоставления с данными СМАД и клинических измерений АД.

Наиболее актуально в настоящее время прогностическое значение долгосрочной ВАД. Первоначальные наблюдения в когорте UKTIA привели P. Rothwell (2004) к гипотезе, что причиной инсультов и транзиторных ишемических атак могут быть, скорее, эпизоды повышения АД и, следовательно, ВАД, чем высокие усредненные уровни АД.

Впоследствии эти наблюдения были уточнены и подтверждены на материале четырех когорт пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт. Полученные результаты вкратце сводятся к следующему: среднее САД по данным нескольких визитов было достоверным предиктором инсульта во всех когортах, однако ВАД «от визита к визиту» (SD, CV, VIM) оказалась более сильным предиктором, статистическая значимость которого после поправки на усредненный уровень АД не была утеряна.

Возникает вопрос — можно ли проследить такие же закономерности в популяции больных АГ в целом? Для ответа на него в базе данных ASCOT была дополнительно проанализирована взаимосвязь риска ССО, вызванных ИБС, и инсульта с тремя параметрами ВАД: внутривизитной (3 измерения АД), 24-часовой (в подгруппе 1905 пациентов) и межвизитной. Дополнительно было проведено сравнение влияния двух использованных схем АГТ (атенолол/тиазидный диуретик и амлодипин/периндоприл) на ВАД. Наконец, для оценки возможного прогностического значения выявленных различий была использована модель Кокса.

Вариабельность САД от визита к визиту и в этом исследовании оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных собы-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 123 29.10.2015 12:25:36
Process Black

тий, независимым от среднего уровня АД. Установлено, что риск обоих ССО больше возрастает в верхних децилях CV САД, чем в верхних децилях усредненного САД. ВАД, оценивавшаяся на основании СМАД, и все другие параметры АД (внутривизитная ВАД, максимальные и минимальные значения АД и.т.д.) были более слабыми предикторами этих же ССО. Сходные результаты были получены для показателей ДАД, однако их проспективное значение было ниже, чем у показателей САД (В.М. Горбунов, 2012).

По данным множественного логистического регрессионного анализа ВАД увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курильщиков, при фибрилляции предсердий, а также при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения атенололом/тиазидным диуретиком оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно ВАД от визита к визиту, например, CV в группе лечения амлодипином/пе-риндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения. В модели Кокса относительный риск инсульта и коронарных ССО в зависимости от рандомизации (амлодипин/периндоприл против атенолол/тиазидный диуретик) составил, соответственно 0,78 и 0,85, что статистически значимо. Значимость сохранялась и после поправки на усредненный уровень САД, однако добавление в модель любого показателя долгосрочной ВАД (SD, CV, VIM) делал различия статистически незначимыми. Таким образом, именно различия в величинах ВАД от визита к визиту определяющим образом повлияли на прогноз.

Эти представления нашли подтверждение в некоторых последующих исследованиях. При анализе данных III Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES III) было показано, что высокая ВАД САД от визита к визиту взаимосвязана с повышенной смертностью в общей популяции. Этот важный результат был получен, несмотря на, казалось бы, явные ограничения исследования (расчет ВАД на основании всего двух визитов, взаимосвязь изучаемого показателя с возрастом, полом, средним уровнем АД, наличием инфаркта миокарда в анамнезе).

Несмотря на очевидную важность проблемы, ее многие методические аспекты (прогностическое значение, нормативы, распространенность повышенной ВАД в популяции пациентов АГ) нуждаются

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 124 29.10.2015 12:25:37
Process Black

в дальнейшем изучении. В особенности это относится к показателям, определяемым на основании традиционных измерений АД: (ВАД от визита к визиту и внутривизитная ВАД).

Феномен внутривизитной ВАД в настоящее время изучен мало. Долгосрочной ВАД от визита к визиту было посвящено несколько крупных исследований, на основании которых P. Rothwell и соавт. (2010) стремятся сформулировать новую идеологию профилактических мероприятий в области АГ. Однако концепция использования долгосрочной ВАД для оценки риска у пациентов с АГ и как мишени АГТ имеет серьезные ограничения:

1. Основные данные получены в анализах post hoc, что вело к сравнению нерандомизированных групп.
2. Требуется время для сбора информации о ВАД. Это затрудняет изучение прогностического значения показателей (не учитываются случаи ранних ССО).
3. Влияние на долгосрочную ВАД приверженности лечению. Сторонники практического использования ВАД от визита к визиту парируют это утверждение тем фактом, что закономерности, выявленные в исследовании ASCOT, становятся статистически даже более значимыми, если анализ проводится у всех пациентов, вне зависимости от их приверженности лечению. Однако нельзя забывать, что мы имеем дело с анализом posthoc; кроме того, на долгосрочную ВАД может влиять также время приема АГП.
4. Низкая корреляция с ВАД от визита к визиту, определяемой на основании СМАД. СМАД обладает несомненными преимуществами перед клиническим измерением АД (отсутствие тревожной реакциина измерение, лучшая воспроизводимость результатов и.т.д.), и возможно, также лучше оценивает долгосрочную ВАД. Для этого, правда, необходимо выполнение как минимум трех повторных СМАД.
5. Использование межиндивидуальной ВАД как суррогатной меры ВАД от визита к визиту, в частности, для оценки эффекта различных АГП.

Для решения назревших методических проблем в настоящее время проводится регистр ВАД. Это международный проспективный наблюдательный регистр примерно 13000 амбулаторных больных с подтвержденным диагнозом АГ. Период наблюдения составит 1 год, интервалы между визитами — 4 мес. В России исследование

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 125 29.10.2015 12:25:37
Process Black

проходит под эгидой Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ). Основные цели регистра:

1. Дать характеристику пациентов с АГ по следующим показателям:
   а) Демографическим
   б) Клиническому профилю
   в) Принципам ведения больных и зарегистрированным конечным точкам после одного года наблюдения.
2. Дать количественную оценку внутрииндивидуальной внутривизитной ВАД и долгосрочной ВАД от визита к визиту для САД в зависимости от изученных характеристик больных.
3. Оценить взаимосвязь между вышеописанными видами ВАД и прогнозом пациентов.
4. Изучить влияние ведения больных АГ (включая медикаментозную терапию) на ВАД.

По мнению В.М. Горбунова (2012), весьма актуально также определение нормативов ВАД, оценивающейся на основании традиционных измерений АД (по возможности, на основании анализа конечных точек, либо путем оценки распределения показателя в популяции), и разработка удобных в использовании номограмм или иных суррогатных методов для расчета долгосрочной ВАД в клинической практике.

Итак, в настоящее время точная оценка долгосрочной ВАД недоступна для практических врачей. Тем не менее, при ведении больных АГ следует уделить особое внимание тщательному выполнению повторных клинических измерений АД и контролю стабильности антигипертензивного эффекта. Согласно последним научным данным, весьма информативен также СКАД (не только измерения автоматических приборов, но и дневники пациентов!). Пристального внимания заслуживают больные, у которых наблюдается значительные колебания уровня АД при повторных измерениях, даже в том случае, если усред ненные значения АД у этих пациентов нормальны. Такая эпизодическая гипертония может быть индикатором повышенного риска ССО. Задачей научных исследований в ближайшее время должна стать разработка доступных практическим врачам методов оценки долгосрочной ВАД. В этом случае измерение ВАД в условиях повседневной клинической практики даст важную дополнительную информацию для оценки общего сердечно-сосудистого риска и эффективности лечения с точки снижения риска ССО (инфарктов миокарда и особенно инсультов) у пациентов с АГ (В.М. Горбунов, 2012).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 126 29.10.2015 12:25:37
Process Black

ГЛАВА 4.

ПУЛЬСОВОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ МАРКЕРА ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ — МИШЕНЕЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Разность между систолическим и диастолическим давлением, выраженная в мм. ртутного столба, называется пульсовым артериальным давлением (ПАД). Например, если артериальное давление в состоянии покоя у пациента составляет 120/80 миллиметров ртутного столба (мм рт. ст.), то пульсовое давление его будет 40. Такое пульсовое давление считается нормальным для здорового человека. У молодого здорового человека каждый ударный объем, или минутный объем сердца полученный сосудами при очередном сокращении сердечной мышцы, вызывает растяжение этих сосудов с последующей упругой отдачей в конце каждого цикла. При старении, сосуды теряют упругость и эластичность, что приводит к артериальной жесткости, потере адекватной реакции сосудов, увеличению скорости пульсовой волны и, как следствие, увеличению пульсового давления.

Высокое пульсовое давление может быть серьезным сигналом о наличии сердечно-сосудистых проблем, особенно для пожилых людей. Как правило, пульсовое давление выше 40 мм рт. ст. считается

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 127 29.10.2015 12:25:38
Process Black

отклонением от нормы. Пульсовое давление ниже 40 может означать, что сердце плохо функционирует, в то время как повышенное значение пульсового давления может свидетельствовать об органической патологии, например, о негерметичности сердечных клапанов (клапанная регургитация).

Роль повышенного ПАД при оценке риска заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время получает все большее внимание. Несколько крупных исследований, а также повторный анализ ранее собранных данных, убедительно показали, что чем выше уровень ПАД, тем выше уровень смертности в обеих группах пациентов — как с нормальным артериальным давлением, так и с артериальной гипертензией.

Повышенные значения ПАД, измеренные в офисе и при 24-х суточном мониторировании оказались связаны с наличием патологических структурных изменений в сердечно-сосудистой системе. Как выяснилось, эта компонента кровяного давления не только участвует в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, но является также частым спутником атеросклероза и почечной патологии.

Следует отметить, что вышеупомянутые наблюдения были описаны, главным образом, для пожилых людей с явно выраженными атеросклеротическими заболеваниями и высокими уровнями ПАД. Играет ли пульсовая компонента АД значительную самостоятельную роль в развитии сердечно-сосудистых повреждений пациентов младшего возраста, страдающих гипертонической болезнью, в настоящее время пока невыяснено.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе связи между ПАД и сердечно-сосудистыми заболеваниями до конца еще не выявлены. Было высказано предположение, что высокий уровень ПАД отражает степень жесткости артериального дерева, независимо от того, вызван ли он повышением систолического (САД) или же понижением диастолического давления (ДАД).

Наиболее важной причиной повышения ПД является жесткость аорты, или крупных артерий в организме. Жесткость может быть связана с высоким артериальным давлением или жиробелковыми отложениями в интиме сосудистой стенке артерий (атеросклероз). Чем больше пульсовое давление, тем жестче сосуды и тем более они поражены атеросклеротическими изменениями.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 128 29.10.2015 12:25:38
Process Black

Причиной повышенного пульсового давления может стать также тяжелый дефицит железа (анемия) и нарушения функций щитовидной железы (гипертиреоз).

Изучение роли ПАД как предиктора сердечно-сосудистого риска началось еще примерно 20 лет назад, и, хотя результаты первых крупномасштабных исследований были противоречивы, последующие многочисленные исследования подтверждают роль ПАД как важного предиктора развития осложнений и повышенного риска смертности (О.Д. Остроумова, Н.Ю. Галеева, 2014).

4.1. Пульсовое артериальное давление и нарушения мозгового кровообращения

В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ) риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД (Domansk M.Y. et al., 1999). О взаимосвязи ПАД с риском развития геморрагического инсульта сообщали H. Selker et al., (1994). В исследовании EPICARDIAN величина ПАД у пожилых людей ассоциировалась с наличием инсульта при многовариантном анализе (относительный риск — ОР 1,015; 95% ДИ 1,001–1,030). В упомянутом исследовании HERS (женщины в постменопаузе) у женщин с высшим квартилем ПАД риск инсульта или транзиторной ишемической атаки был повышен более чем в 2 раза. После поправок на наличие других ФР развития ССЗ высокое ПАД ассоциировалось с 30% увеличением риска инсульта или транзиторной ишемической атаки ($p < 0,01$).

В исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в которое включали пациентов старше 80 лет, отмечена взаимосвязь между уровнем ПАД и развитием новых случаев деменции (Peters R. et al., 2013).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 129 29.10.2015 12:25:38
Process Black

4.2. Пульсовое артериальное давление и неблагоприятные коронарные события

Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ПАД является как минимум столь же значимым предиктором сердечно-сосудистого риска для лиц среднего и пожилого возраста, как и другие виды АД (САД и ДАД). Исследование (Franklin S.S. et al., 2001), в котором в течение 17 лет наблюдали 3060 мужчин и 3479 женщин, позволило выявить, что повышенное САД достоверно увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) во всех трех анализируемых возрастных группах (моложе 50 лет, 50–59 лет, 60 лет и старше), ДАД — только у лиц моложе 50 лет, а ПАД — в двух более старших возрастных группах (50–59 лет и 60 лет и старше). В исследовании PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster Study) также оценивали частоту неблагоприятных коронарных событий и в тех же трех возрастных группах — в зависимости от величины ПАД (Assmann G. et al., 2005). В общей группе, как и в упомянутом Фремингемском исследовании, прогностическая значимость повышенного (60 мм рт. ст. и более) ПАД была выявлена в двух старших возрастных группах. Это исследование представляет особый интерес в связи с тем, что в нем анализировали прогностическую значимость ПАД отдельно у больных АГ и у лиц с нормальным АД, однако необходимо обратить внимание, что за АГ принимали уровень выше 160/95 мм рт. ст. И, хотя значимость повышенного ПАД прослеживалась в каждой из двух подгрупп, у пациентов с АГ риск коронарных событий при увеличении ПАД возрастал в большей степени, чем у лиц с нормальным АД.

В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) установлено, что при повышении ПАД > 65 мм рт. ст. увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных (Verdeccbia P. et al., 1998). В данном исследовании также анализировали прогностическую значимость среднесуточного ПАД и выявили, что его значения выше 53 мм рт. ст. являются прогностически неблагоприятным ФР развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В крупном эпидемиологическом исследовании Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly program, в кото-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 130 29.10.2015 12:25:39
Process Black

ром анализировали данные 2152 человек в возрасте 65 лет и старше без ИБС или хронической сердечной недостаточности (СИ) на момент начала наблюдения, было установлено, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с 12% увеличением риска развития ИБС (Vaccarino V. et al., 2000). Сходные данные получены и при анализе Фремингемского исследования (6718 человек): при увеличении ПДД на каждые 19 мм рт. ст. 20-летний риск развития ИБС достоверно возрастал на 24% в возрастной группе старше 60 лет, на 12% — в возрастной группе 50–59лет (Franklin S.S. et al., 2004). В то же время увеличение ПАД не оказывало достоверного влияния на риск ИБС в возрастных группах 40–49 лет и моложе 40 лет (Fernandez — Escribano Hernandez M. et al., 2007). По данным исследования EPICARDIAN (2665 человек), величина ПАД у пожилых лиц при многовариантном анализе ассоциировалась с наличием стенокардии — 1029 (95% доверительный интервал — ДИ — 1,006–1,052).

На примере большой популяции лиц мужского пола (более 19 тыс. человек) с нормальным АД и АГ, которую наблюдали в течение 20 лет, A. Benetos et al., (1997) обнаружили, что повышенное ПАД является сильным предиктором инфаркта миокарда (ИМ) как при нормальном, так и при повышенном АД, особенно у лиц старше 55 лет. Напротив, в исследовании HERS (Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study) наблюдали женщин в постменопаузе (2763 человека, средний возраст 66 ± 7 лет, среднее ПАД 62 ± l6 мм рт. ст.) (Nair G.V. et al., 2005). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин, имеющих высший квартиль ПАД, отмечается более высокий риск развития ИМ (на 47%). После учета других ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) высокое ПАД ассоциировалось с 18% увеличением риска развития ИМ (p = 0,02).

В работе M. Alderman et al., (1999) обнаружено, что ПАД > 60 мм рт. ст. — это более значимый ФР развития ССЗ, чем САД >160 мм рт. ст.

Следовательно, высокое ПАД — предиктор развития ИБС (стенокардии, ИМ), прежде всего у лиц старших возрастных групп (О.Д. Остроумова, Н.Ю. Галеева, 2014).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 131 29.10.2015 12:25:39
Process Black

4.3. Пульсовое артериальное давление и хроническая сердечная недостаточность

В исследовании Established Populations выявлено, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с 14% увеличением риска развития СН, а по данным Фремингемского исследования (Haider A.W. et al., 2003), увеличение ПАД на каждые 16 мм рт. ст. повышает риск развития СН на 55% (ОР 1,55; ДИ 1,37–1,75). Имеются данные крупного исследования, что у женщин с высшим квартилем ПАД риск госпитализаций в связи с СН в 2 раза выше. С поправкой на другие ФР развития ССЗ высокое ПАД ассоциировалось с 30% увеличением риска госпитализаций в связи с СН ($p < 0,01$). Также показано, что высокое ПАД повышает риск развития СН у больных пожилого возраста (Cbae C.U. et al., 1999).

Согласно результатам исследования EPICARDIAN величина ПАД у пожилых людей при многовариантном анализе ассоциировалась с наличием **перемежающейся хромоты** — 1012 (95% ДИ 1,002–1,023).

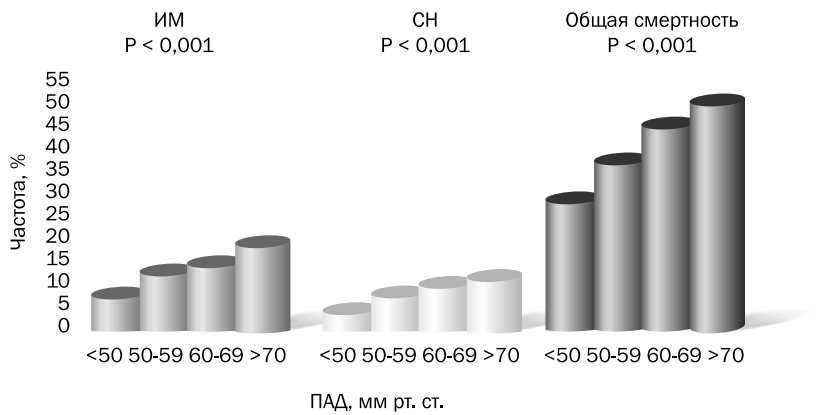


Рис. 1. ПАД и риск сердечно-сосудистых осложнений

Имеются многочисленные данные о взаимосвязи повышенного ПАД и **хронической почечной недостаточности** (21–24): высокое ПАД обусловливает более быстрое прогрессирование почечных заболеваний. Так, в процессе наблюдения снижение скорости клубочковой фильтрации отмечено у пациентов с более высоким ПАД (69 ± 20 мм рт. ст.), тогда как у лиц с неизменной функцией почек средние значения ПАД составили 62 ± 20 мм рт. ст. ($p < 0,005$) Fester P. et al., (2007). Профессор Laurent обнаружил, что центральное ПАД является достоверным и независимым предиктором терминальной стадии почечной недостаточности (повышение ПАД на сонной артерии на каждые 10 мм рт. ст. — ОР 1,23; ДИ 1,04–1,46) Briet et al, (2011). По данным исследования SHEP риск снижения почечной функции увеличивался при наиболее высоких величинах ПАД в 1,8 раза.

4.4. Пульсовое артериальное давление и смертность

В исследовании Chicago Heart Association and Health Department study (Dyer A.R. et al., 1985) не было обнаружено взаимосвязи ПАД и смертности пациентов. С другой стороны, в исследовании Boston Veteran's Administration Study (здоровые добровольцы-мужчины 21–80 лет) уровень ПАД оказался более точным предиктором сердечно-сосудистой смертности (ССС) по сравнению с САД или ДАД в более старших возрастных группах (60 лет и старше), тогда как у лиц более молодого возраста (моложе 60 лет) ССС была связана с исходным САД (Domanski M.L. et al., 1999). В другом исследовании, в котором для диагностики АГ использовали амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), у изначально нелеченных больных с эссенциальной АГ было выявлено, что исходный уровень ПАД взаимосвязан и на 48% — у мужчин с АГ (Beneto S.A. et al., 1997). А в исследовании HERS, напротив, наблюдали женскую популяцию, но закономерность была выявлена та же: женщины с высшим квартилем ПАД имели на 47% более высокий риск смерти от ИБС, после поправки на другие ФР — 18% увеличение риска смерти от ИБС ($p = 0,02$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 133 29.10.2015 12:25:40
Process Black

В уже упомянутом эпидемиологическом исследовании, охватывающем популяцию лиц в возрасте 65 лет и старше, зафиксировано, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с 6% увеличением риска смерти по любой причине (рис. 1). ОР, связанный с влиянием ДАД, САД и ПАД на смертность в течение 5 лет, изучали и в исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program (Abernethy Y. et al., 1986). После согласования с другими значимыми факторами было установлено, что ПАД является сильным и независимым предиктором смерти от общих причин. Причем в модели, включившей только нелеченых пациентов с АГ, ПАД сохраняло свою прогностическую значимость даже после включения в модель САД. Независимая роль ПАД как фактора, определяющего риск возникновения сердечно-сосудистых событий в ходе антигипертензивной терапии, была также продемонстрирована MAlderman et al., (1998).

Таким образом, в настоящее время существуют убедительные доказательства, что у многих пациентов, в том числе у больных АГ мужского и женского пола разных возрастных групп (особенно у лиц пожилого возраста), уровень ПАД является важным фактором, определяющим развитие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а также ССС и общей смертности. Эти факты нашли отражение в последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.).

С позиций клинической практики особый интерес представляет тот факт, что антигипертензивные препараты неодинаково влияют на уровень ПАД. Центральным в данном аспекте является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **X-CELLENT** (Natrili**X** SR versus **C**and**E**sartan and am**L**odipi ne in the reduction of **systo*Lic*** blood pressure in hyperte**N**sive patien**T**s); London G. et al., (2006). В данном исследовании было выявлено, что у пациентов с ИСАГ при одинаковом в сравнении с другими препаратами (кандесартаном, амлодипином) снижении САД тиазидоподобный диуретик индапамид ретард практически не снижал ДАД, что приводило к более выраженному уменьшению ПАД. Представляют интерес результаты сравнительного исследования индапамида ретард и другого тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) по влиянию на уровень ПАД у больных сахарным диабетом (Nedogoda S. et al., 2005). При СМАД у пациентов с ИСАГ и сахарным диабетом типа 2 на фоне лечения индапамидом ретард было от-

мечено достоверное и выраженное снижение САД и ПАД, при этом эффект индапамида ретард был достоверно более выраженным, чем у ГХТ.

Какие же механизмы лежат в основе такого значительного и в большой степени уникального влияния индапамида ретард на ПАД? Здесь необходимо вспомнить, что ПАД — это соотношение между ударным выбросом и способностью крупных артерий сглаживать гемодинамический удар за счет эластических свойств артерий (Глезер М.Г., 2013). Когда крупные артерии утрачивают свои эластические свойства, то их пульсативная способность теряется и, по сути, ПАД отражает жесткость крупных артерий.

В этой связи интересны результаты, полученные АИ.Мартыновым и соавт., (2002) по сравнению антигипертензивной эффективности препаратов разных классов в виде монотерапии: диуретика индапамида ретард, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла, антагониста кальция амлодипина и β-адреноблокатора метопролола сукцината. Помимо антигипертензивного эффекта перечисленных препаратов оценивали их влияние на растяжимость аорты по данным магнитнорезонансной томографии. Лидером по снижению ПАД оказался индапамид ретард: -12,3 мм рт. ст. vs -3,5, -3,3, и -2,6 мм рт. ст. для фозиноприла, амлодипина и метопролола сукцината соответственно. Однако наиболее интересной выглядит корреляция между степенью снижения ПАД и увеличением растяжимости аорты: чем более значимо препарат снижает ПАД, тем лучше он восстанавливает эластичность аорты. Так, через 9 мес в группе индапамида ретард растяжимость аорты достоверно ($p < 0,05$) возросла на 138,5% (!), достоверное, хотя и значительно менее выраженное увеличение растяжимости аорты выявлено также в группе фозиноприла — на 45,3%. В группах амлодипина и метопролола сукцината достоверных изменений растяжимости аорты не выявлено (+29,1 и 10,8% соответственно).

По данным метаанализа открытых 24 российских и 4 зарубежных исследований (1897 больных), применение индапамида ретард в течение 8–24 нед приводило к существенному снижению ПАД у больных с его исходным уровнем выше 60 мм рт. ст. и практически не влияло на уровень ПАД при его исходном уровне ниже 50 мм рт. ст. (Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., 2010).

Способность индапамида ретард улучшать эластические свойства артерий, наиболее вероятно, связана с его антиатеросклеро-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 135 29.10.2015 12:25:41
Process Black

тическим действием, выявленным в экспериментальной работе M. Del Rio et al., (1995). Для эксперимента взяли кроликов, у которых был экспериментально вызван атеросклероз сосудов за счет гиперхолестериновой диеты. Выявлено достоверное снижение выраженности атеросклеротического поражения (в том числе в процентах на 1 $см^2$ площади) как в дуге, так и в грудном отделе аорты на фоне добавления индапамида ретард в определенной дозе, период исследования — 16 нед. В данной работе также показано антисклеротическое действие индапамида, что отчасти связывают с антиоксидантными свойствами.

Таким образом, ПАД является важным клиническим параметром, обладающим независимым прогностическим значением для пациентов с АГ. Уровень ПАД > 60 мм рт. ст. у больных АГ пожилого и старческого возраста расценивается как поражение органов-мишеней АГ, что определяет у таких пациентов наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. При выборе препарата для лечения больных АГ необходимо отдавать предпочтение тем средствам, которые максимально эффективны в отношении снижения ПАД (О.Д. Остроумова, Н.Ю. Галеева, 2014).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 136 29.10.2015 12:25:41
Process Black

ГЛАВА 5.

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Циркадные ритмы гемодинамики у человека формируются и удерживаются под действием внутренних и внешних осцилляторов. Артериальная гипертензия без ночного снижения АД характеризуется рядом патогенетических особенностей развития заболевания, более высоким кардиоваскулярным риском и поражением органов-мишеней. При этом отмечается особое значение АД в ночной период.

Со времени внедрения в клиническую практику метода суточного мониторирования артериального давления неослабевающий научный и практический интерес вызывают нарушения суточного ритма АД, в частности, формирование ночного типа суточного ритма АД, или феномена non-dipper. Исследования последних лет убедительно доказывают прогностическую значимость недостаточного ночного снижения АД в плане формирования поражения органов-мишеней артериальной гипертензии, повышения риска осложнений АГ — инфаркта миокарда и мозгового инсульта, а так же смертности. В то же время, причинные факторы, обусловливающие нарушение суточного ритма АД, остаются не уточненными, в связи с чем ограничены возможности коррекции этих изменений.

Особенности суточной динамики АД важны у пациентов с АГ. Современный уровень диагностики и выбор тактики лечения при

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 137 29.10.2015 12:25:42
Process Black

ведении пациентов требует определения и учета вариабельности, степени ночного снижения, скорости утреннего подъема и других характеристик суточного профиля АД. Кроме того, АГ с недостаточным ночным снижением АД, по данным последних исследований, часто сочетается с различными вариантами нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка, состоянием центральной гемодинамики.

5.1. Суточный профиль артериального давления у здорового человека

Наиболее типичная почасовая кривая уровней АД у здорового человека (с нормальным АД) при нормальном ритме жизни со сном ночью представлена на рис. 1. Самые низкие величины АД находятся в пределах 3–5 часов. Затем, еще во сне в предутренние часы, начинается подъем. Подъем оценивается по скорости и величине. В конечном итоге в утренние часы он обычно начинает превышать уровни АД в дневные часы. При этом утренний подъем ограничивается, по одним данным, 9–10 часами, по другим — 12 часами суток. Наиболее принято утренними часами с относительно более высоким АД считать первые 2–4 часа после пробуждения. Самые высокие показатели АД чаще имеют место в вечерние часы. Вместе с тем в деталях для нормы есть и более широкие временные рамки: минимум давления иногда относят к интервалу 0–4 часа, максимум — к 16–20 часам (Цфасман А.З., 2013).

Именно степени ночного (во время сна) снижения АД и его последующему подъему уделяется основное внимание. Оптимальным и наиболее часто встречающимся в норме является среднее ночное снижение АД на 10–20(22)% по сравнению со средним дневным (так называемые dippers). Другие имеющиеся варианты представлены в табл.1 и они значимо реже имеют место в норме.

Относительно более резкое повышение АД начинается примерно за час до утреннего пробуждения. Большая относительная величина утреннего подъема имеет место у лиц с большим снижением АД в ночные часы, минимальная — у night-peakers.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 138 29.10.2015 12:25:42
Process Black

Таблица 1.

Разделение индивидуумов из общей популяции по группам с различной степенью ночного снижения артериального давления (СНСАД)

Название группы	Англоязычное название	СНСАД, %	Распространенность, %
Нормальная СНСАД	Dippers	10–22	60–80
Недостаточная СНСАД	Non-dippers	< 10	ДО 25
Избыточная СНСАД	Over-dippers	> 22	ДО 20
Устойчивое повышение ночного АД	Night- peakers	< 0 (показатель имеет отрицательное значение)	3-5

При анализе утреннего подъема АД используют такие показатели, как величина подъема (ВУП), скорость (СУП) и индекс утренних часов (ИУЧ).

Параметров и методик расчетов и анализа суточных кривых (показателей), получаемых при СМАД, довольно много (сводные данные см. у И.Е. Чазовой и Л.Г. Ратовой, 2007).

Механизмы суточного ритма АД. СПАД, являясь здесь результирующей категорией, обусловлен, естественно, соответствующей суточной динамикой прессорно-депрессорных механизмов (составляющие этих механизмов являются частью относительно прямого

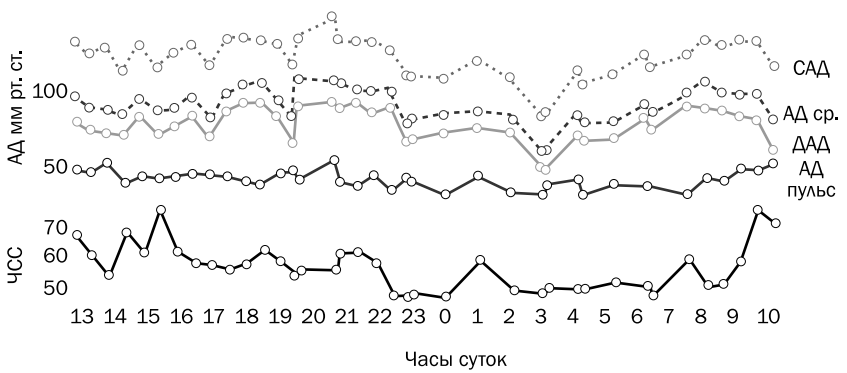


Рис. 1. Типичный суточный профиль АД, полученный при суточном мониторировании у «нормотоника» с обычным ритмом жизни (сном ночью)

действия, частью же опосредованно действуют через предыдущие). Из всех прессорно-депрессорных факторов в суточной ритмике АД внимание прежде всего обращается на мелатонин и симпатоадреналовую систему

Как указано выше, мелатонин — депрессорный агент. Максимум его секреции эпифизом приходится на 3 часа ночи, что совпадает с самым низким уровнем АД.

Активность симпатической (симпато-адреналовой) нервной системы — этой значимой прессорной системы — также имеет свой суточный ритм. Несмотря на множество методов определения степени активности этой системы, наиболее распространенным и достаточно адекватным, несмотря на некоторые сомнения на этот счет, является метод определения катехоламинов в плазме крови и/или экскреции их с мочой.

Согласно M.L. Tuck с соавт. (1985), ночью во время сна конкордантно со снижением концентрации в крови норадреналина и ренина, снижается и АД.

Вместе с тем C. Dodt с соавт. (1997) нашли снижение концентрации в крови адреналина и норадреналина в фазе быстрого сна (она оказалась здесь ниже, чем в 1 и 2 фазах сна), которая преобладает перед пробуждением, когда АД начинает повышаться. Но при собственно утреннем пробуждении, когда АД продолжает расти, уровень адреналина значимо повышался. Норадреналин оказывается повышенным при вставании, он в большей мере отвечает за ортостаз (в это время АД продолжает расти). G.F. Pieters с соавт. (1995) на основании исследования десяти адреналэктомированных субъектов вообще отрицают зависимость циркадного ритма АД от уровня секреции адреналина.

K. Stolarz с соавт. (2002) в патогенезе ночного (во время сна) снижения АД видят в основном снижение активности симпатической нервной системы и повышение экскреции натрия (мелатонин является натрийуретиком). Точнее: недостаточная СНСАД объясняется недостаточностью снижения тонуса симпатоадреналовой системы и задержкой натрия. В доказательство приводится уплощение СПАД за счет отсутствия должного ночного снижения АД или вообще отсутствия такового при феохромацитоме, гиперальдостеронизме, почечной артериальной гипертонии и даже без нее при почечной недостаточности; а также коррекция СПАД в рассматриваемом случае низкосолевой диетой (Цфасман А.З., 2013).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 140 29.10.2015 12:25:43
Process Black

Надо также иметь здесь в виду что симпатическая нервная система, кроме прямого действия на непосредственные механизмы повышения АД — вазоконстрикцию резистивных сосудов с повышением общего периферического сопротивления и повышением сердечного выброса — проявляет опосредованное действие в том же направлении через спазм сосудов почек, активацию ренин — ангиотензин II — альдостероновой системы, продукцию эндотелием прессорных агентов и некоторые другие прессорные составляющие (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2003).

Согласно данным, приведенным в монографии И.И. Дедова и В.И. Дедова о биоритмах гормонов (1992), в утренние часы имеет место повышение таких прогипертонически направленных гормонов и веществ, как ренин, альдостерон (акрофаза в 6 часов), антидиуретический гормон (в период 4–7 часов).

В целом очевидно, что СПАД на определенном патогенетическом этапе определяется балансом ритмов между симпатической и парасимпатической (сон — «царство вагуса») системами, прессорных и депрессорных эндокринно-гуморальных составляющих.

Схематически зависимость СПАД от структур, расположенных в нисходящем порядке, может быть представлена следующим образом (со всеми присущими схемам недостатками): гипоталамус — эпифиз — гипофиз — надпочечники — вегетативная нервная система — барорефлекс — эндотелий — прочие структуры, вырабатывающие гуморальные прессорные и депрессорные агенты. Импульсация может первично исходить и из высших отделов ЦНС, сетчатки глаз, положения тела и др.

Есть ли зависимость СПАД от возраста и пола? В пожилых и старческих возрастах кривые суточного ритма АД уплощаются (Чибисов С. с соавт., 2007). Наибольшее уплощение идет по уровню ДАД. J. Staessen с соавт. (1992) устанавливают это у лиц старше 70 лет. Вместе с тем имеются общие представления, что наиболее выраженное снижение АД в ночное время во время сна имеется у молодых, затем кривые СПАД уплощаются постепенно (что соответствует общебиологическим представлениям об изменениях биоритмов с возрастом: амплитуда нарастает от детства к зрелому возрасту и затем снижается к старшим возрастам).

По данным (Цфасман А.З., 1985, 2013), значимое снижение систолического и диастолического АД в ночной период с минифазой в 2–4 часа ночи у людей старших возрастов все же остается.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 141 29.10.2015 12:25:43
Process Black

Иные результаты получены K. Otsuka с соавт. (1990), которые нашли ряд различий кривых СПАД в разных возрастно-половых группах: повышение средней циркадной амплитуды АД, смещение акрофазы систолического и диастолического давления с возрастом нарастали, но только у женщин. Некоторые различия в типе (в величинах отклонения от средних) СПАД между мужчинами и женщинами отмечены G.L Schwartz с соавт. (1995). В целом в пределах работоспособных возрастов — молодом и среднем — циркадная динамика АД меняется скорее всего незначительно.

Стабильность типа кривой СПАД весьма относительна. По данному вопросу значительный интерес представляет исследование С. Чибисова с соавт. (2007). Суточное мониторирование АД проводилось всем исследуемым непрерывно в течение 7 суток со сном ночью. Отмечена крайняя нестабильность СПАД у одного и того же человека. При этом подчас наблюдался переход не только от одного типа кривой в соседний, но и из одного крайнего типа в противоположный: от over-dipper в night-peaker и наоборот.

Неустойчивость СПАД объясняется (Stolarz K., 2002) в основном колебаниями дневного давления, когда человек ведет активный образ жизни (ночное во время сна АД остается обычно более стабильным).

J. Staessen с соавт. (1992) также пришли к выводу, что однократное СМАД недостаточно для заключения об индивидуальном типе СПАД.

Степень устойчивости и неустойчивости СПАД во многом определяется особенностями индивидуума, бытует даже термин: «лица с неустойчивым СПАД».

Целый ряд экзогенных факторов может отражаться на динамике уровней АД в течение суток. Среди прессорно направленных воздействий прежде всего следует отметить: волнения, физические нагрузки, табакокурение, прием алкоголя, кофе, нагрузка натрием, перегрузка жидкостью и некоторые др. Внешние события в течение суток могут отразиться в конечном счете и на итоге расчета средних значений АД в ночное время и тем самым на отнесении исследуемого к категории dipper или к иной категории (не говоря об оценке конкретных кратковременных пиков подъема АД на суточной кривой).

В частности, В.С. Волков с соавт. (2009) отмечают увеличение процентов non-dippers и night-peakers среди лиц, употребляющих 16 г и более поваренной соли в сутки. A.C. Leary с соавт. (2000) наш-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 142 29.10.2015 12:25:44
Process Black

ли выраженную зависимость СПАД от физической активности. При физической работе днем, ведущей к повышению АД в период ее выполнения, увеличивается вероятность «искусственного» отнесения человека в группу dippers или даже over-dippers. Физическая нагрузка ночью приводит к обратному результату.

H.P. Van Dongen с соавт. (2001) считают, что тип СПАД в большей мере определяется внешнесредовыми и поведенческими факторами, чем эндогенными. При всем этом надо учитывать, что внешние факторы накладываются на генетические особенности.

Внешними воздействиями можно объяснить и то, что K. Otsuka с соавт. (1990) нашли различия в кривых СПАД у жителей Японии в мегаполисе и в провинциях.

Одним из существенных факторов, влияющих на уровень АД во сне, является и сам характер сна. Храп во время сна, ночное апноэ ведут к повышению АД в эти моменты (особенно последнее); более того, могут при выраженном и длительном существовании вызывать хроническую АГ с уплощением кривой СПАД (Morrell M.J. et al., 2000; Grote L. et al., 2001; Калинкин А.Л., 2003).

Н.Э. Звартау с соавт. (2005) установили у лиц с синдромом ночного обструктивного апноэ / гипопноэ нарушение циркадной ритмики АД с отсутствием должного его снижения ночью, повышение АД в ночные и дневные часы и, как бы особо, более высокие величины в ранние утренние часы. При этом большие изменения (более высокие относительные уровни) в ночные часы касались диастолического давления.

Различные изменения в СПАД у лиц с синдромом ночного апноэ / гипопноэ отмечали и многие другие исследователи (Hoffstein V. et al., 1988; Carlson J. et al., 1993; Lavie P. et al., 2000 и др.).

Механизм повышения АД в момент обструктивного ночного апноэ видят прежде всего в повышении тонуса симпатической нервной системы с пиком в конце апноэ. Определенное место отводится гипоксии, «ложной гиперволемии» из-за усиления присасывающей силы отрицательного давления в грудной клетке. Рассматривается также значимость изменения барорефлекса, повышение эндотелина-1 и активности некоторых других прессорных звеньев (Калинкин АЛ., 2003).

Бессонница (причин которой может быть множество), естественно, отражается на СПАД за счет повышения АД в ночное время (Portaluppi F. et al., 1997).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 143 29.10.2015 12:25:44
Process Black

G.A. Mansoor (2002) отмечает более беспокойный сон, судя по актографии, у non-dippers по сравнению с dippers.

Особый вопрос — о влиянии на уровень АД сновидений с учетом их характера. Группой отечественных учёных (Цфасман А.З., совместно с М.Л. Выдриным, 1985; Цфасман А.З., 2013) этот вопрос изучался еще в домониторное — АД время. Больные будились в разные фазы сна и они опрашивались о наличии и характере сновидений. Оказывалось, что даже при страшных сновидениях, если бы все это происходило наяву, что должно было бы вести к стрессу и подъему АД, последнее у большинства значимо не повышалось (хотя в 19 % АД все же повышалось). Объяснений этому может быть несколько. Подобное исследование следовало бы повторить в настоящее время уже с использованием не только мониторирования ЭЭГ, но и неинвазивного мониторирования АД (Цфасман А.З. 2013).

Трансмеридиональные перемещения, очевидно, должны, исходя даже только из логических построений, на какое-то время менять СПАД. Это подтверждается и фактическими наблюдениями (Чибисов С. с соавт., 2007). Что касается жизни в разных широтах, то у живущих в условиях Крайнего Севера СПАД, по мнению некоторых исследователей (Поляков В.Я., 2006; Саламатина Л.В. с соавт., 2006), в деталях несколько нарушается в неблагоприятную сторону (однако это показано только у лиц с АГ), вместе с тем, в данной ситуации целесообразно проведение дополнительных уточняющих исследований.

В части сезонных колебаний СПАД, согласно обзору О.М. Хромцовой (2009), данные весьма противоречивые. У лиц с нормальным давлением те или иные небольшие сезонные колебания СПАД отмечены. При гипертонической болезни изменений СПАД в зависимости от сезона года не выявлялось.

5.2. Суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии

Изучение циркадных колебаний АД позволило исследователям выделить несколько типов его суточного профиля. Вариант, при ко-

тором наблюдается адекватное снижение АД в ночные часы, получил название «dipper». Если происходит недостаточное падение АД ночью, диагностируется тип «non-dipper». Пациенты с чрезмерным ночным снижением АД относятся к группе «over-dipper», тогда как лица с ночной гипертонией, у которых показатели АД в ночное время превышают дневные — «night-peaker».

В результате длительного наблюдения за больными ГБ с различными типами суточного профиля АД J. Staessen et al. (1990) установили, что наибольшая частота развития инсультов, микроальбуминурии (МАУ), а также ГЛЖ наблюдается у лиц с недостаточным снижением ночного АД (вариант «non- dipper»). Нарушения циркадного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время коррелируют также с аномальной геометрией левого желудочка, более высокой частотой развития ИБС и смертности от инфаркта миокарда у женщин, уровнем креатинина сыворотки и тяжестью ретинопатии. Тип суточного профиля АД «non-dipper» с высокой частотой регистрируется у лиц с бессимптомным нарушением дыхания во сне (Кобалава Ж.Д., 1997).

У больных с чрезмерным падением АД в ночные часы (вариант «over-dipper») значительно чаще, чем в других группах, были отмечены ишемические поражения сердца (Горбунов В.М., 1995).

Нарушения циркадного ритма АД чаще встречаются у больных с нарушением толерантности к углеводам, с сахарным диабетом I и II типов без гипертензии или с ее наличием, у лиц, страдающих вторичными АГ (феохромоцитома, «почечные» АГ, гипертензия при синдроме Кушинга), а также в пожилом возрасте. «Монотонный» суточный профиль АД с наличием ночной гипертонии свойственен не только различным вариантам симптоматической АГ, но и некоторым больным ГБ.

Многие исследователи указывают на прогностическую ценность средних значений систолического и диастолического АД. Так, F.R. Bauwens и соавт. (1991) и позже R.B. Devereux et al. (1998) приводят данные, согласно которым между среднесуточными величинами АД и признаками ГЛЖ существуют высокодостоверные корреляционные связи. Выраженные изменения сосудов глазного дна также встречаются значительно чаще у больных с более высокими средними за 24 часа значениями систолического и диастолического АД (Perloff D. et al., 1991). Средние показатели СМАД, безусловно, более точно отражают «истинный» уровень гипертонии и тесно пози-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 145 29.10.2015 12:25:45
Process Black

тивно коррелируют также с нарушением функции левого желудочка, микро- и макропротеинурией, а также церебральными осложнениями (Кобалава Ж.Д., 1999 г.)

Большое значение придается не только степени повышения АД, но и длительности АГ в течение суток. Показатель, характеризующий «нагрузку давлением», обозначается как индекс времени, и равен проценту измерений, превышающих днем 140/90 мм рт. ст., а ночью 120/80 мм рт. ст. Превышение этого показателя 50% свидетельствует о стабильной АГ. Показано, что длительность повышения АД в течение суток является важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Установлена тесная корреляционная связь между ИММЛЖ, максимальной скоростью наполнения ЛЖ и индексом левого предсердия с «нагрузкой давлением» (Кобалава Ж.Д., 1999).

Многочисленные исследования свидетельствуют, что большинство сердечно-сосудистых катастроф приходится на утренние часы. В это время отмечается максимальное по сравнению с другими периодами суток число инсультов, злокачественных сердечных аритмий, симптомной и бессимптомной ишемии миокарда, инфарктов миокарда, риск которых постоянно сопутствует больным АГ. В этой связи особое внимание уделяется таким показателям СМАД как величина и скорость утреннего повышения АД. Выявлена корреляционная зависимость этих показателей с уровнем глюкозы и триглицеридов сыворотки, что подчеркивает необходимость детального анализа и контроля утреннего подъема АД у больных с нарушениями обмена углеводов и липидов.

Величина утреннего подъема АД достоверно коррелирует с индексом массы миокарда левого желудочка, что позволяет рассматривать большую величину и высокую скорость роста АД в ранние утренние часы в качестве независимых факторов риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка (Кобалава Ж.Д., 1999 г.).

Важнейшей областью применения СМАД является подбор антигипертензивной терапии. Спектр использования метода при этом довольно широк: определение длительности действия гипотензивных препаратов с возможной коррекцией их приема, оценка степени снижения АД и определение достижения адекватного контроль за АД в течение суток, влияние приема плацебо на АД. Использование СМАД значительно повышает точность оценки антигипертензивного эффекта препаратов, поскольку значительно возрастает чис-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 146 29.10.2015 12:25:45
Process Black

ло анализируемых наблюдений за величинами АД в течение суток и тем самым повышается достоверность выводов. Применение метода также позволяет избежать снижения АД в ночные и ранние утренние часы у пожилых пациентов, страдающих атеросклерозом, у которых подобное снижение АД может спровоцировать развитие ишемии миокарда и мозга.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о высокой прогностической роли параметров СМАД у больных ГБ, однако подобные исследования на воинских контингентах не проводились.

В этой связи интересным представляется изучение суточного профиля АД у военнослужащих, участвовавших в боевых действиях, в сопоставлении с не воевавшими офицерами (Бойцов С.А., Багмет А.Д., Линчак Р.М., 2007 г.). Его результаты представлены в таблице.

Таблица 2.

Показатели суточного мониторировании АД у воевавших и не воевавших в Чечне военнослужащих, больных АГ

показатель	Группа обследуемых		P
	воевавшие n = 92	невоевавшие n = 186	
1	2	3	4
САДсс, мм рт. ст.	144,7 ± 0,9	142,0 ± 1,3	≠
САДсд, мм рт. ст.	147,6 ± 0,9	144,5 ± 1,2	≠
САДсн, мм рт. ст.	132,6 ± 1,0	132,1 ± 1,4	≠
ДАДсс, мм рт. ст.	93,6 ± 0,8	92,6 ± 0,8	≠
ДАДсд, мм рт. ст.	96,1 ± 0,8	95,2 ± 1,0	≠
ДАДсн, мм рт. ст.	87,2 ± 0,8	84,2 ± 1,0	≠
ПАДсс, мм рт. ст.	49,8 ± 0,5	49,1 ± 0,7	≠
ПА Дсд, мм рт. ст.	51,1 ± 0,5	50,6 ± 0,7	≠
ПАДсн, мм рт. ст.	47,8 ± 0,4	46,5 ± 0,9	≠
ИВСАД, %	61,7 ± 1,3	64,6 ± 2,4	≠
ИВДАД, %	64,6 ± 1,4	65,0 ± 2,1	≠
ВАРСАДс, мм рт. ст.	14,6 ± 0,2	15,4 ± 0,3	≠
ВАРСАДд, мм рт. ст.	13,2 ± 0,2	13,4 ± 0,3	≠
ВАРСАДн, мм рт. ст.	12,1 ± 0,3	12,5 ± 0,4	≠

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 147 29.10.2015 12:25:45
Process Black

Таблица 2.
Показатели суточного мониторировании АД у воевавших и не воевавших в Чечне военнослужащих, больных АГ (продолжение)

показатель	Группа обследуемых		P
	воевавшие n = 92	невоевавшие n = 186	
1	2	3	4
ВАРДАДс, мм рт. ст.	12,2 ± 0,2	12,6 ± 0,2	≠
ВАРДАДд, мм рт. ст.	11,2 ± 0,1	11,1 ± 0,2	≠
ВАРДАДн, мм рт. ст.	10,1 ± 0,2	10,4 ± 0,3	≠
ВАРПАДсс, мм рт. ст.	9,2 ± 0,2	9,6 ± 0,2	≠
ВАРПАДсд, мм рт. ст.	9,3 ± 0,1	9,6 ± 0,2	≠
ВАРПАДсн, мм рт. ст.	7,4 ± 0,1	7,5 ± 0,2	≠
СутИСАД, %	7,9 ± 0,8	10,5 ± 0,5	< 0,05
СутИДАД, %	9,8 ± 0,9	12,9 ± 0,6	< 0,05
УПСАД, мм рт. ст.	42,5 ± 1,0	41,9 ± 1,2	≠
УПДАД, мм рт. ст.	35,9 ± 0,8	33,9 ± 0,9	≠
СУПСАД, мм рт. ст./ч	6,6 ± 2,6	9,0 ± 3,5	≠
СУПДАД, мм рт. ст./ч	7,8 ± 1,9	6,0 ± 2,3	≠

Было проанализировано 26 расчетных показателей, составленных на основе СМ АД. Как следует из таблицы, достоверные различия установлены лишь для средних показателей суточного индекса систолического и диастолического АД, который характеризует степень снижения АД в ночное время. Так, у воевавших военнослужащих СутИСАД составил 7,9 ± 0,8%, а в контрольной группе — 10,5 ± 0,5%. Отмечено, что у лиц, не участвовавших в боевых действиях, степень снижения диастолического АД (СутИДАД = 12,9 ± 0,6%) также была большей, чем в основной группе (СутИДАД = 9,8 ± 0,8%). Согласно значениям суточного индекса у каждого больного был определен тип суточного профиля АД. Суммарные данные по частоте встречаемости различных вариантов суточного профиля АД представлены в таблице.

Установлено, что в группе воевавших военнослужащих для САД превалирующим являлся тип суточного профиля «non-dipper» — 45,2% (рис. 2). Адекватное снижение АД (вариант «dipper») в этой

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 148 29.10.2015 12:25:46
Process Black

Таблица 3.

Варианты суточного профиля АД у воевавших и не воевавших в Чечне военнослужащих, больных АГ

Показатель		Частота, %		P
		Воевавшие n = 92	Невоевавшие n = 186	
САД	“dipper”	39,7	48,6	≠
	“non-dipper”	45,2	36,0	≠
	“over-dipper”	2,8	8,0	< 0,05
	“night-peaker”	12,3	3,4	< 0,01
ДАД	“dipper”	42,5	48,6	≠
	“non-dipper”	36,9	33,1	≠
	“over-dipper”	9,6	16,6	≠
	“night-peaker”	11,0	1,7	< 0,001

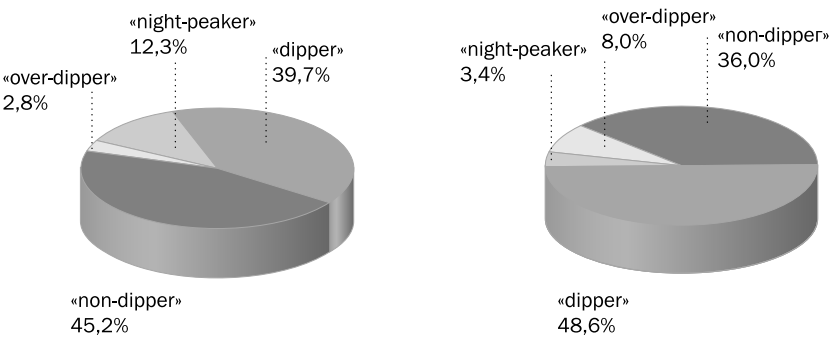


Рис. 2. Типы суточного профиля систолического АД у воевавших и не воевавших в Чечне военнослужащих, больных АГ

группе больных наблюдалось лишь в 39,7%. У 12,3% обследуемых выявлялся тип суточного профиля «night-peaker», а у 2,8% пациентов было обнаружено чрезмерное снижение САД ночью («over-dipper»).

В группе не воевавших военнослужащих превалировал вариант «dipper» систолического АД — 48,6%, несколько реже встречался тип суточного профиля САД «non-dip- per» — 36,0%. Чрезмерное

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 149 29.10.2015 12:25:46
Process Black

падение САД в ночное время отмечено у 8,0% обследуемых («over-dipper»), а у 3,4% больных ночные значения САД были выше дневных («night-peaker»).

Сравнительный анализ полученных данных показал, что среди воевавших военнослужащих доля лиц, у которых ночные значения САД преобладали над дневными («night-peaker»), достоверно больше, чем среди не воевавших (12,3% против 3,4%, $p < 0,01$). В то же время у лиц, не участвовавших в локальном вооруженном конфликте, чаще встречался вариант «over-dipper» 8,0% против 2,8% у воевавших военнослужащих ($p < 0,05$). Различия частоты встречаемости вариантов «dipper» и «non-dipper» были не достоверными ($p > 0,05$).

При анализе динамики диастолического АД было обнаружено (рис. 3), что у пациентов основной группы преобладающим являлся вариант «dipper» (42,5%). С несколько меньшей частотой выявлялся тип суточного профиля ДАД «non-dipper» — 36,9%. У 11,0% обследуемых этой группы был выявлен вариант «night-peaker», а у 9,6% — «over-dipper».

В группе контроля также превалировал вариант ДАД «dipper» — 48,6%. В 33,1 % случаев был выявлен тип суточного профиля ДАД «non-dipper», в 16,6% — «over-dipper». Лишь у 1,7% > лиц этой группы значения ДАД в ночные часы превышали дневные («night-peaker»).

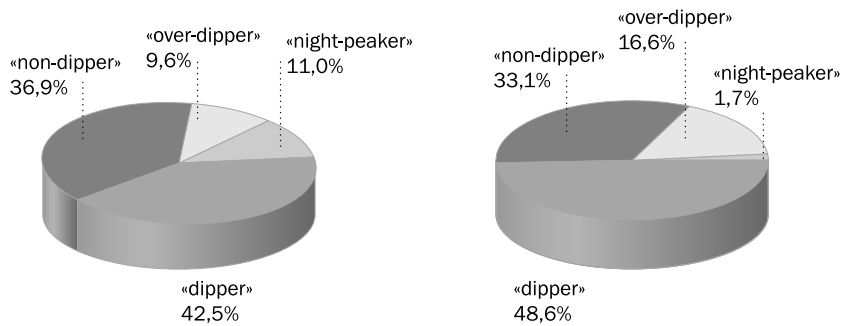


Рис. 3. Типы суточного профиля диастолического АД у воевавших и не воевавших в Чечне военнослужащих, больных АГ

Результаты сопоставительного анализа свидетельствовали о том, что в группе воевавших военнослужащих доля лиц с вариантом суточного профиля ДАД «night-peaker» была достоверно большей, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Различия частоты встречаемости других типов суточного профиля ДАД не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Таким образом, исследование суточного профиля АД показало, что более чем у половины больных с АГ, как воевавших, так и не воевавших в Чечне военнослужащих, регистрировались патологические типы суточного профиля АД. У воевавших военнослужащих чаще, чем в контрольной группе, выявлялся вариант «night-peaker» как для систолического, так и для диастолического АД. В то же время у лиц, не участвовавших в боевых действиях, чаще встречался тип суточного профиля систолического АД «over-dipper». Вместе с тем сравнительный анализ таких показателей СМАД, как средние значения АД, вариабельность АД, индекс времени АД и др., не выявил достоверных различий в обеих группах.

Литературные данные свидетельствуют о том, что нарушения циркадного ритма АД чаще встречаются у больных с нарушением толерантности к углеводам, с сахарным диабетом, а также у лиц с вторичными формами АГ (Горбунов В.М., 1995). «night-peaker» Можно также полагать, что одной из причин высокой частоты встречаемости таких типов как «non-dipper» и «night-peaker» у воевавших военнослужащих явилась специфика службы данного контингента лиц (участие в боевых действиях, ночные дежурства, наряды и т.п.).

Несмотря на то, что достоверных различий основных показателей СМАД у воевавших и не воевавших военнослужащих с АГ не было установлено, следует отметить высокие значения индекса времени систолического и диасголического АД в обеих группах, что свидетельствовало о стабильности синдрома артериальной гипертензии. Данный факт представляется чрезвычайно важным, поскольку, как было показано ранее (Кобалава Ж.Д., 1999), длительность повышения АД в течение суток является важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, эти данные свидетельствуют о необходимости коррекции (назначения) медикаментозной терапии АГ у обследуемых пациентов с учетом фармакодинамики препарата и необходимости его влияния на ночную фазу.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 151 29.10.2015 12:25:47
Process Black

Заслуживает также внимания факт превышения нормативных значений такого показателя, как скорость утреннего повышения диастолического АД у воевавших военнослужащих с АГ. Прогностическая роль данного показателя представляется особенно важной, поскольку большинство сердечно-сосудистых катастроф происходит в ранние утренние часы. Данный факт также требует усиления гипотензивной терапии в ночные и ранние утренние часы у обследуемых пациентов (Бойцов С.А., Багмет А.Д., Линчак Р.М., 2007 г.).

Подводя итог вышесказанному, следует подчеркнуть, что проведение СМАД позволило установить целый ряд важных в практическом отношении особенностей суточного профиля АД у обследуемых лиц. Одной из них явилась неадекватная реакция АД в ночные часы: либо его недостаточное снижение либо даже повышение по сравнению с дневными значениями. В большей степени это было характерно для воевавших военнослужащих, что в определенной степени можно объяснить спецификой их деятельности (ночные дежурства и т.п.). Данный факт требует не только коррекции терапии с усилением фармакологического влияния на ночную фазу, но и отнесения этой категории лиц в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий (Бойцов С.А., Багмет А.Д., Линчак Р.М., 2007 г.).

Суточное мониторирование артериального давления позволило уточнить границы нормального давления, за которыми «формально» начинается АГ. Если до того граница определялась по единичным точечным врачебным измерениям, то с появлением мониторной методики определения СПАД к этому добавились средние величины за сутки, и отдельно за день и ночь во время сна (табл. 4).

Закономерным считается постепенное (по мере прогрессирования стадии ГБ и степени АГ) уплощение кривой СПАД за счет уменьшения СНСАД. Может появляться и вечерне-ночной вариант наиболее высокого АД (Drager L.F. et al., 2009). Относительно рано отмечаются большая величина и скорость утреннего подъема АД (Carmona J. et al., 1992), увеличивается нагрузка давлением (цит. по И.Е. Чазовой и Л.Г. Ратовой, 2007). Постепенно увеличивается вариабельность систолического и диастолического АД.

П.П. Тихонов и Л.А. Соколова (2007) отмечают увеличение процента non-dippers среди больных гипертонической болезнью I и II стадий по сравнению с нормотониками в 2 раза (39% и 19% соответственно).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 152 29.10.2015 12:25:48
Process Black

Таблица 4.
Нормативы АД (мм рт. ст.), разграничивающие нормотонию от гипертонии с учетом времени суток

Время суток / Категории по уровню АД	Независимо от времени суток по данным точечных измерений	Средние величины по данным СМАД		
		сутки	день	ночь
Оптимальное	≤ 120/80			
Нормальное	≤ 130/85	≤ 130/80	≤ 135/85	≤ 120/70
Высокое нормальное	130–139/85–89			
Гипертония	≥ 140/90	≥ 135/85	≥ 140/90	≥ 125/75
Гипертония 1-й степени	140–159/90–99			
Гипертония 2-й степени	160–179/100–109			
Гипертония 3-й степени	≥ 180/110			
Изолированная систолическая гипертония	≥ 140/< 90			

У лиц с АГ, у которых имеет место сдвиг СПАД по типу nondippers, чаще и в большей степени, чем при прочих равных условиях у dippers, встречается поражение органов-мишеней (Routledge F., McFetridge — Durdle J., 2007). Эти же авторы считают, что вариант non-dipper у формально нормотоников есть предвестник АГ. Факторы риска возникновения варианта non-dipper те же, что и АГ, а именно: увеличение возраста, постменопауза, повышенная чувствительность к соли, страхи, стресс, депрессия, неблагоприятные социально-экономические условия и, что ближе к рассматриваемому вопросу, качество сна, ночное апноэ.

M. Munakata с соавт. (1991) нашли, что при АГ акрофаза кривой суточного профиля систолического давления у юных лиц иная, чем у взрослых и лиц старших возрастов (что не отмечено при нормотонии). В целом схожие результаты опубликованы В.В. Загайновым с соавт. (2001).

В отношении СПАД при систолической гипертонии мнения противоречивы: от отсутствия ночного снижения, до его крайней выраженности — часты over-dippers. Во многом, видимо, дело в видах систолической гипертонии, которых насчитывается несколько. По данным ряда научных работ (Цфасман А.З., 1985; М.Л. Выдрина, 1985), у лиц со склеротической систолической гипертонией старших возрастов есть достаточно выраженное ночное снижение и САД, и

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 153 29.10.2015 12:25:48
Process Black

ДАД с обычной мини-фазой к 3 часам ночи (Цфасман А.З., 2013). K. Kazuomi с соавт. (1996) при этой же систолической гипертонии отмечали частые весьма выраженные ночные снижения АД, что вело к нарушениям мозгового кровообращения. Вместе с тем Б.И. Гельцер и В.Н. Котельников (2001) обнаруживают при систолической гипертонии старших возрастов меньший перепад АД «день — ночь» и повышенный подъем в утренние часы. Авторы объясняют это относительным усилением симпатической активности ночью, не исключая и изменения в холинергической системе. В симпатическом звене ими отмечена даже инверсия суточного ритма.

При целом ряде симптоматических артериальных гипертоний имеет место недостаточное (вплоть до полного отсутствия) ночное снижение АД (почечные гипертонии, феохромацитома, гиперальдостеронизм, синдром Кушинга — включая лекарственный гиперкортицизм, эклампсия). Такая же ситуация при злокачественной гипертонии. Особо обращается внимание на ускоренное уплощение кривых СПАД при гипертонии, сочетающейся с метаболическим синдромом (Землянская М.М., 2008), при сахарном диабете с нейропатией (Ikeda T. et al., 1993) и особенно с поражением почек (Котовская Ю.В. с соавт., 2003).

5.3. Нарушения суточного профиля артериального давления — предикторы сердечно-сосудистых катастроф и маркеры поражений органов — мишеней при артериальной гипертензии

Отдельный вопрос: насколько нарушения в СПАД могут служить предикторами сердечно-сосудистых катастроф, коррелировать с поражением органов-мишеней, прежде всего с гипертрофией миокарда левого желудочка. Насколько данные СПАД должны учитываться при назначении антигипертензивной терапии. Частично утвердительный ответ на этот вопрос дан выше в приведенной ссылке на исследование F. Routledge и J. McFedridge — Durdle, (2007).

Очевидно совпадение во времени учащения инсультов, скрытой или малосимптомной ишемии головного мозга, инфарктов мио-

карда, внезапной сердечной смерти с утренним подъемом АД (после средненочного снижения) (Muller J.E. et al., 1985; Giles T.D., 2006; и др.). Это время определяется между 6 и 12 часами, с пиком указанных событий в 9 часов. В эти же утренние часы перед пробуждением, при самом пробуждении и вставании активируются и некоторые другие физиологические и биохимические факторы, которые могут способствовать сердечно-сосудистым катастрофам, например повышается свертываемость крови, то есть нарастает риск тромбообразования. Отсюда некоторая неясность в значимости подъема АД как фактора, ведущего к данным сердечно-сосудистым событиям. Однако есть все же основания считать, что подъем АД здесь как причина достаточно значим сам по себе.

Таблица 5.

Частота сердечно- сосудистых осложнений и смертности в ранние утренние (6.00–10.00) часы. (Muller J. et al., 1989)

Осложнения	Частота (утро/сутки)
Внезапная смерть	2 : 1
Инфаркт миокарда	1,7 : 1
Нарушение мозгового кровообращения	1,5 : 1
Безболевая ишемия миокарда	3 : 1

По данным T. Ohkubo с соавт. (2002), недостаточное ночное снижение АД независимо от других факторов увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти. Повышение коэффициента ночь/день систолического или диастолического АД на 5% увеличивало риск сердечно-сосудистых «событий» на 20%. Это относится не только к «гипертоникам», но и к лицам, которые при обычном амбулаторном наблюдении относились к «нормотоникам» с АД < 135/80 мм рт. ст. данные получены при наблюдении за полутора тысячами пациентов в течение 4–9 лет.

Принято считать, что увеличение массы миокарда более коррелирует именно с уровнем повышенного ночного АД. P. Palatini с соавт. (1992) отмечают прямую корреляцию между высотой ночного АД и поражением всех органов-мишеней. Однако R. Fagard с соавт. (1995) не нашли здесь большей зависимости, чем при сопоставлении с дневным уровнем АД; слабое значение имел в данном отношении и коэффициент ночь/день.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 155 29.10.2015 12:25:49
Process Black

Есть и общеизвестная обратная сторона: выраженное ночное снижение АД может вызывать в этот момент ишемию жизненно важных органов, способствовать развитию ишемических инсультов и других близких состояний. Особенно это существенно при развитом стенозирующем атеросклерозе у лиц старших возрастных групп (Kazuomi K. et al., 1996).

ГЛАВА 6.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В РАЗЛИЧНОЕ ВРЕМЯ СУТОК

Одной из проблем в медицине и хрономедицине в частности является проблема изучения суточных ритмов нейрогуморальной регуляции гемодинамики у здоровых лиц, пациентов с пограничной артериальной гипертензией и у больных артериальной гипертензией.

Для реализации цели и задач данного исследования под наблюдением находились 71 человек: 10 с пограничной артериальной гипертензией, 13 с гипертонической болезнью I стадии, 19 — с гипертонической болезнью II стадии, 29 здоровых–добровольцев составили контрольную группу (табл. 1).

Диагноз ПАГ и ГБ выставлялся в соответствии с классификационными критериями и рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (WHO, 2005), а также на основании клинической картины заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих исключить симптоматические артериальные гипертензии.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 157 29.10.2015 12:25:49
Process Black

Таблица 1.

Характеристика обследованных лиц по полу, возрасту и стадии заболевания (М — мужчины, Ж — женщины)

Возраст	Контроль/ здоровые		ПАГ		ГБ-I ст.		ГБ-II ст.		Всего	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
16–25 лет	15	–	1	2	4	–	–	–	20	2
	15		3		4		–		22	
26–35 лет	6	–	4	2	5		2	–	17	2
	6		6		5		2		19	
36–45 лет	8	–	–	1	3	1	7 1 4		18	6
	8		1		4		11		24	
46–50 лет	–	–	–	–	–	–	3	3	3	3
	–		–		–		6		6	
Всего	29		5	5	12	1	12	7	58	13
	29		10		13		9		71	
Средний возраст (M ± m)	31,9 ± 3,3 лет		29,2 ± 2,3 лет		34,6 ± 3,5 лет		37,8 ± 3,1 лет		33,8 ± 3,0 лет	

В исследование не включались лица, у которых в процессе сбора анамнеза и клинико-лабораторно-инструментального обследования были обнаружены данные, свидетельствующие в пользу вторичного генеза АГ, больные с первичной АГ, перенесшие инфаркт миокарда или инсульт; с клиническими проявлениями других сопутствующих заболеваний, а также с недостаточностью кровообращения не выше I степени.

Исследования проводились на 2–5 день пребывания больного в стационаре, на фоне обычного клинического режима, соблюдения стандартной диеты № 10 по Певзнеру, до назначения медикаментозной терапии.

Всем обследованным 3 раза в течение одних суток — в 8.00 ч.; 16.00 ч. и 24.00 ч. — в горизонтальном положении тела измерялось артериальное давление (АД) по методу С.Н. Короткова (1905), исследовалась гемодинамика методом общей реографии тела по Г.М. Яковлеву (1973) и параллельно производилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях на аппарате MINGOGRAF-82 (Швеция). Показатели сократительной способности, энергетики мио-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 158 29.10.2015 12:25:50
Process Black

карда и артериального давления в легочной артерии изучались у больных ПАГ, гипертонической болезнью и у здоровых лиц по методике Ю.Н. Шишмарева и соавт. (1982). Кроме того, у всех обследованных лиц в дни проведения гемодинамических исследований трижды в сутки в те же интервалы времени в горизонтальном положении тела производилось взятие крови из локтевой вены путем венопункции в количестве 60 мл для определения уровня вазоактивных гормонов и электролитов.

В плазме крови у обследованных лиц радиоиммунологическим методом определялось содержание кортизола (КР), альдостерона (А), предсердного натрийуретического гормона (ПНГ), паратгормона (ПГ), простагландина E_2(ПГE_2), 6-кето-проетагландина F1α (ПГJ) — стабильного метаболита простациклина и активность ренина плазмы крови (АРП).

В сыворотке крови ионоселективным методом исследовался уровень ионизированного кальция (Ca^{++}), калия (K^+) и натрия (Na^+) с помощью аппарата «Микролит» фирмы «KONE» (Финляндия).

Параметры суточного ритма у испытуемых изучались согласно методических подходов к исследованию биоритмов. Всем обследованным рассчитывали следующие параметры суточного ритма: период (в часах) — время повторения исследуемого показателя; среднесуточный уровень — среднее арифметическое расчетное значение показателя в течение суток; размах суточных колебаний — разность между наибольшими и наименьшими величинами показателя в течение суток; относительный размах (в %) — отношение размаха суточных колебаний показателя к его среднесуточному уровню.

За исходный уровень принимались значения показателей, которые были получены в 8.00 ч. утра в условиях, приближенных к основному обмену (фоновые).

Полученные результаты суточных колебаний лабораторных и инструментальных исследований обработаны на персональном компьютере методами вариационной статистики, шаговой регрессии, корреляционного и кластерного анализа с применением пакета прикладных статистических программ BMDP.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 159 29.10.2015 12:25:50
Process Black

ГЛАВА 6

6.1. Гемодинамика, сократительная способностьи энергетика миокарда

Показатели гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда у здоровых лиц в различное время суток представ лены в табл. 2–11 и на рис. 1–3.

В утренние часы (табл. 2 и 7) показатели соответствовали величинам здоровых людей, приведенных в литературе.

При изучении среднесуточных величин (табл. 3, 8; рис. 1–2) установлено, что ударный и минутный объемы, ударный и сердечный индексы были достоверно увеличены по сравнению со значениями в 8.00 ч. ($P < 0,001$). При этом другие показатели, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы непретерпевали существенных изменений ($P > 0,05$).

Изучая динамику состояния сердечно-сосудистой системы в другие периоды суток (табл. 4, 9) выявлено существенное увеличение систолического артериального давления и мощности правого желудочка в дневные ($P < 0,01$) и вечерние часы ($P < 0,001$) по сравнению с утренними показателями. Диастолическое артериальное давление достоверно уменьшилось в 16.00 ч. ($P < 0,05$) и возвращалось к исходному уровню в 24.00 ч. Удельное периферическое сопротивление и среднее давление в легочной артерии снижалось в дневные часы по сравнению с показателями с 8.00 ч. ($P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,01$) 24.00 ч. ($P < 0,05$), а сердечный индекс и минутный объем, напротив в это время достоверно повышались (рис. 3) по сравнению с показателями в вечерние часы ($P < 0,05$). Что касается других показателей гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда, то они не имели значительных изменений в течение суток ($P > 0,05$).

При изучении размаха суточных колебаний и относительного размаха гемодинамических величин, сократительной способности в энергетики миокарда в течение суток (табл. 5–6, 10–11) установле но, что наибольшим колебаниям подвержены минутный объем, сердечный индекс, удельное периферическое сопротивление, систолическое давление в легочной артерии и мощность правого желудочка, а наименьшим — систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление и работа левого желудочка.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 160 29.10.2015 12:25:50
Process Black

Таблица 2.

Показатели гемодинамики у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст., в 8-00 ч (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n=29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
АДс, мм рт.ст.	114,9 ± 1,7	123,0 ± 3,0 *	132,6 ± 2,9 ***	146,1 ± 4,2 **
АДд, мм рт.ст.	69,3 ± 1,5	76,0 ± 2,3 *	78,8 ± 2,8 *	95,1 ± 2,9 **
АДср, мм рт.ст.	84,5 ± 1,3	91,6 ± 1,7 **	96,9 ± 2,4 *	112,1 ± 3,2 **
УО, мл.	62,9 ± 3,9	66,4 ± 9,0	62,8 ± 8,8	46,3 ± 6,8 *
МО, л × мин	3,75 ± 0,26	3,93 ± 0,3	3,97 ± 0,55	3,08 ± 0,51
УИ, мл/м^2	35,2 ± 2,3	38,5 ± 4,8	31,2 ± 4,1	24,4 ± 3,8
СИ, л × мин/м^2	2,13 ± 0,15	2,25 ± 0,2	2,04 ± 0,26	1,64 ± 0,28
УПС, ед	29,7 ± 1,9	44,1 ± 5,3 *	36,4 ± 5,5	56,2 ± 5,6 ***
СРД (ЛА), мм рт.ст	21,5 ± 1,0	23,4 ± 1,4	23,9 ± 1,9	28,9 ± 1,6 **
СД (ЛА), мм рт.ст	45,8 ± 2,3	40,3 ± 3,7	43,2 ± 2,5	40,8 ± 2,3

Обозначения: P — достоверность различий с показателями контрольной группы статистически значимы: * — P < 0,05: ** — P < 0,01; *** — P < 0,001. Если достоверность различий с показателями контрольной группы не уазана, то P > 0,05.

Таблица 3.

Среднесуточные показатели гемодинамики у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n=29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
АДс, мм рт.ст.	119,4 ± 1,2	132,8 ± 2,6 ***	140,1 ± 2,8 ***	155,1 ± 3,6 ***
АДд, мм рт.ст.	67,2 ± 1,0	82,5 ± 1,8 ***	82,9 ± 1,9 ***	98,2 ± 2,1 ***
АДср, мм рт.ст.	84,7 ± 0,8	99,2 ± 1,85 ***	102,1 ± 1,6 ***	117,2 ± 2,3 ***
УО, мл.	92,0 ± 6,1	69,6 ± 4,9 *	88,6 ± 7,6	64,2 ± 7,7**
МО, л • мин	5,96 ± 0,34	4,35 ± 0,2 ***	5,89 ± 0,67	4,43 ± 0,59 *
УИ, мл/м^2	50,9 ± 1,7	40,2 ± 2,7 **	44,9 ± 2,7	33,5 ± 2,6 ***
СИ, л • мин/м^2	3,36 ± 0,11	2,45 ± 1,2	3,06 ± 0,18	2,39 ± 0,20 ***
УПС, ед	28,6 ± 1,5	42,9 ± 4,7 *	36,4 ± 3,2 *	61,5 ± 6,1 ***
СРД (ЛА), мм рт.ст	20,1 ± 0,6	24,9 ± 1,61 *	24,9 ± 1,5 ***	27,5 ± 1,0 ***
СД (ЛА), мм рт.ст	47,6 ± 2,4	45,5 ± 3,4	44,5 ± 2,6	44,8 ± 2,9

Обозначения: как в табл. 2.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 161 29.10.2015 12:25:51
Process Black

Таблица 4.
Показатели гемодинамики у здоровых лиц в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
АДс, мм рт.ст.	114,0 ± 1,7	120,7 ± 1,4	122,8 ± 1,6
	$P_{1,2} < 0,01$	$P_{1,3} < 0,001$	
АДд, мм рт.ст.	69,3 ± 1,5	64,4 ± 1,4	68,0 ± 2,1
	$P_{1,2} < 0,05$		
АДср, мм рт.ст.	84,5 ± 1,3	83,2 ± 1,2	86,5 ± 1,7
УО, мл.	62,9 ± 3,9	64,0 ± 3,4	57,0 ± 2,9
МО, л × мин	3,75 ± 0,26	4,39 ± 0,23	3,78 ± 0,19
			$P_{2,3} < 0,05$
УИ, мл/м^2	35,2 ± 2,3	35,3 ± 1,7	31,1 ± 1,6
			$P_{2,3} < 0,05$
СИ, л × мин/м^2	2,13 ± 0,15	2,46 ± 0,12	2,18 ± 0,10
	$P_{1,2} < 0,01$		$P_{2,3} < 0,05$
УПС, ед	29,7 ± 1,9	24,5 ± 1,4	31,5 ± 2,4
	$P_{1,2} < 0,01$		$P_{2,3} < 0,05$
СРД (ЛА), мм рт.ст	21,5 ± 1,0	17,8 ± 0,6	20,9 ± 1,3
	$P_{1,2} < 0,01$		$P_{2,3} < 0,05$
СД (ЛА), мм рт.ст	45,8 ± 2,3	45,1 ± 2,5	51,9 ± 3,2

Обозначения: P — достоверность различий между показателями. Если достоверность различий между показателями не указана, то P > 0,05.

Таблица 5.
Размах суточных колебаний показателей гемодинамики у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
АДс, мм рт.ст.	11,6 ± 0,97	19,0 ± 4,3	23,5 ± 5,4 *	22,6 ± 3,8 *
АДд, мм рт.ст.	10,1 ± 0,79	15,5 ± 2,2 *	10,7 ± 1,3	12,07 ± 1,5
АДср, мм рт.ст.	8,9 ± 0,92	15,1 ± 2,6 *	10,6 ± 2,1	13,5 ± 2,3
УО, мл.	22,6 ± 3,33	15,5 ± 2,6	13,0 ± 3,6	14,8 ± 4,3
МО, л × мин	1,66 ± 0,24	1,06 ± 0,1 **	1,02 ± 0,21 *	1,03 ± 2,8
УИ, мл/м^2	12,4 ± 2,05	9,66 ± 1,96	6,4 ± 0,67 *	3,47 ± 0,9 ***
СИ, л × мин/м^2	1,07 ± 0,13	0,7 ± 0,07 **	0,56 ± 0,1 **	0,64 ± 0,12 *
УПС, ед	13,5 ± 2,04	20,7 ± 3,2	24,7 ± 3,06 **	26,7 ± 4,4*
СРД (ЛА), мм рт.ст	6,36 ± 1,05	9,29 ± 1,62	6,65 ± 2,2	10,5 ± 1,3
СД (ЛА), мм рт.ст	21,3 ± 2,5	12,7 ± 1,05 **	11,5 ± 3,33 *	15,9 ± 2,4

Обозначения: как в табл. 2.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 162 29.10.2015 12:25:51
Process Black

Таблица 6.

Относительный размах показателей гемодинамики у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
АДс, мм рт.ст.	11,3 ± 0,9	14,1 ± 2,9	12,6 ± 2,3	13,3 ± 2,3
АДд, мм рт.ст.	14,9 ± 1,6	18,7 ± 3,3	13,8 ± 2,0	11,8 ± 1,9
АДср, мм рт.ст.	15,9 ± 4,2	12,3 ± 2,7	9,8 ± 1,3	12,1 ± 1,9
УО, мл	33,0 ± 3,6	26,9 ± 9,03	30,7 ± 6,6	30,6 ± 4,4
МО, л × мин	40,8 ± 5,6	42,2 ± 7,04	32,5 ± 5,5	31,4 ± 4,2
УИ, мл/м^2	34,9 ± 4,2	40,6 ± 8,5	32,0 ± 7,2	32,7 ± 4,0
СИ, л × мин/м^2	42,7 ± 4,9	39,5 ± 4,8	34,0 ± 6,3	33,6 ± 3,95
УПС, ед	44,4 ± 5,96	34,3 ± 8,3	42,9 ± 6,8	45,6 ± 5,3
СРД (ЛА), мм рт.ст	30,6 ± 3,8	35,2 ± 5,9	30,8 ± 5,7	38,1 ± 4,4
СД (ЛА), мм рт.ст	43,9 ± 5,6	29,1 ± 3,4 *	31,7 ± 6,8	36,1 ± 4,2

Обозначения: как в табл. 2.

Таблица 7.

Показатели сократительной способности и энергетики миокарда у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. в 8-00 ч. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
А (ЛЖ), дж/л	1,61 ± 0,06	1,66 ± 0,09	1,64 ± 0,11	1,63 ± 0,08
А (ПЖ), дж/л	0,72 ± 0,03	0,67 ± 0,03	0,65 ± 0,03	0,67 ± 0,04
W (ЛЖ), вт	94,1 ± 4,5	105,3 ± 5,9	108,9 ± 8,0	109,0 ± 6,0 *
W (ПЖ), вт	41,7 ± 2,1	43,4 ± 3,7	43,4 ± 2,5	45,2 ± 2,9

Обозначения: как в табл. 2.

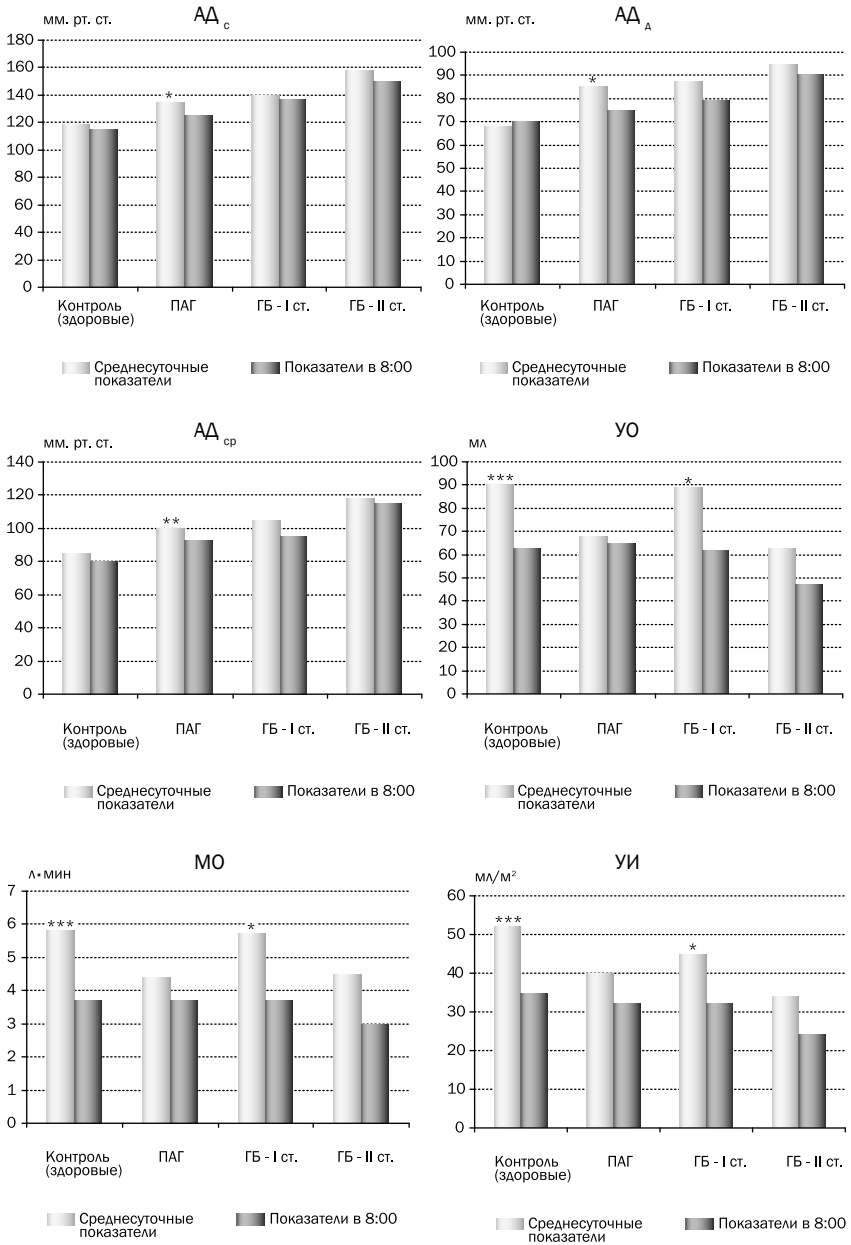
Таблица 8.

Среднесуточные показатели сократительной способности и энергетики миокарда у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
А (ЛЖ), дж/л	1,55 ± 0,05	1,6 ± 0,08	1,62 ± 0,11	1,66 ± 0,08
А (ПЖ), дж/л	0,73 ± 0,04	0,66 ± 0,035	0,64 ± 0,03	0,69 ± 0,05
W (ЛЖ), вт	98,1 ± 3,0	107,3 ± 7,2	115,7 ± 5,2 *	105,8 ± 3,7
W (ПЖ), вт	47,0 ± 2,4	44,58 ± 2,98	44,8 ± 2,1	43,4 ± 2,6

Обозначения: как в табл. 2.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 163 29.10.2015 12:25:51
Process Black



shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 164 29.10.2015 12:25:51
Process Black

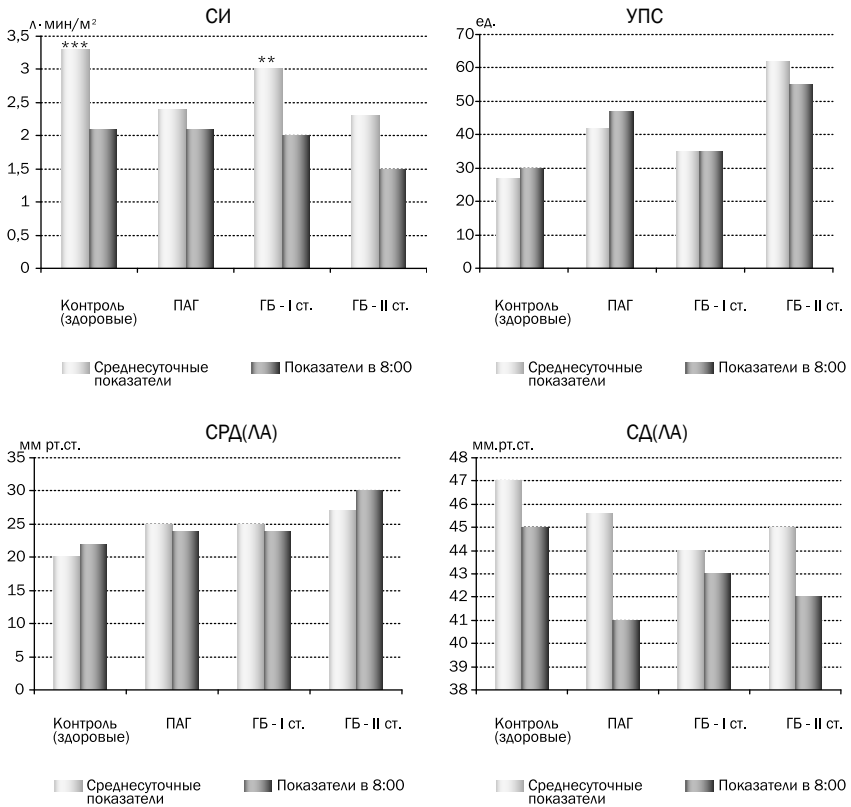


Рис. 1. Показатели гемодинамики в 8:00 часов и среднесуточные значения у здоровых лиц, больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. Обозначения: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

Таблица 9.

Показатель сократительной способности и энергетики миокарда у здоровых лиц в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
A (ЛЖ), дж/л	1,61 ± 0,06	1,58 ± 0,08	1,45 ± 0,07
A (ПЖ), дж/л	0,72 ± 0,03	0,69 ± 0,035	0,79 ± 0,04
W (ЛЖ), вт	94,1 ± 4,5	101,0 ± 5,4	100,8 ± 5,0
W (ПЖ), вт	41,7 ± 2,1	43,9 ± 1,7	55,5 ± 3,8
	$P_{1,3} < 0,001$		$P_{2,3} < 0,01$

Обозначения: как в табл. 4.

Таблица 10.

Размах суточных колебаний показателей сократительной способности и энергетики миокарда у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
A (ЛЖ), дж/л	0,36 ± 0,05	0,19 ± 0,04 *	0,16 ± 0,03 ***	0,27 ± 0,04
A (ПЖ), дж/л	0,19 ± 0,03	0,09 ± 0,03 *	0,16 ± 0,08	0,13 ± 0,02
W (ЛЖ), вт	34,4 ± 4,7	19,5 ± 4,5 *	20,3 ± 6,34	22,8 ± 3,4
W (ПЖ), вт	22,4 ± 3,4	8,96 ± 1,3 **	10,7 ± 1,72 **	12,3 ± 2,3 *

Обозначения: как в табл. 2.

Таблица 11.

Относительный размах показателей сократительной способности и энергетики миокарда у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ- I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
A (ЛЖ), дж/л	28,5 ± 4,13	10,3 ± 2,2 *	10,8 ± 2,2 **	21,4 ± 3,9
A (ПЖ), дж/л	32,9 ± 5,0	11,5 ± 3,3 *	15,7 ± 4,9 *	16,9 ± 2,3 *
W (ЛЖ), вт	37,5 ± 6,2	18,1 ± 3,9 *	21,5 ± 4,4 *	20,8 ± 2,7 *
W (ПЖ), вт	41,0 ± 5,7	21,6 ± 2,9 **	23,4 ± 3,5 *	24,3 ± 4,2 *

Обозначения: как в табл. 2.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 166 29.10.2015 12:25:52
Process Black

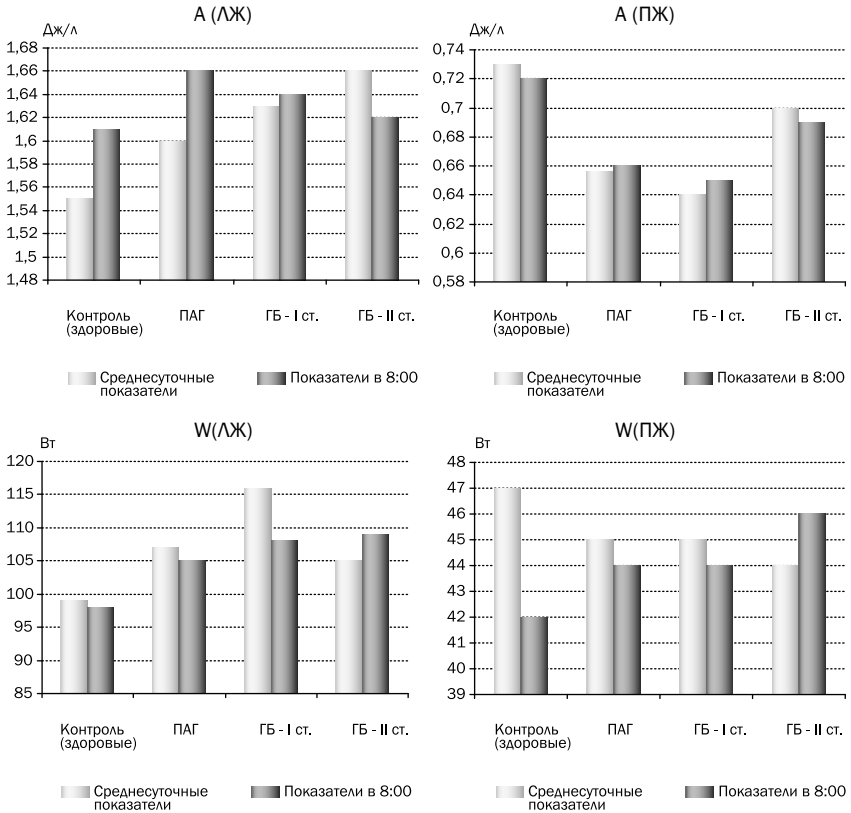


Рис. 2. Показатели сократительной способности, энергетики миокарда в 8:00 часов и среднесуточные значения у здоровых лиц, больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст.

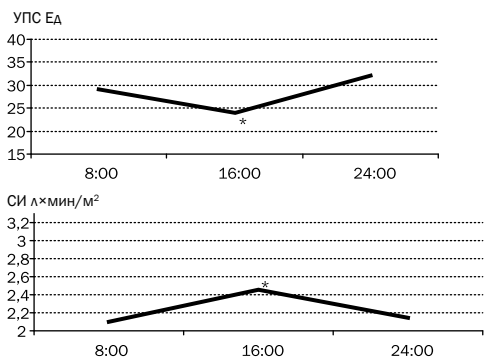


Рис. 3. Динамика показателей удельного периферического сопротивления (УПС) и сердечного индекса (СИ) у здоровых лиц в различное время суток (M ± m). Достоверность различий между показателями в 8:00, 16:00 и 24:00 статистически значима: * – $P < 0,05$.

6.2. Нейрогуморальная регуляторная система

Уровень прессорных и депрессорных гуморальных веществ, содержащихся в плазме и сыворотке крови здоровых лиц в утренние часы (табл. 12) соответствовал клиническим нормам и нормативам фирм-изготовителей наборов реактивов (табл. 13), а также величинам у здоровых людей, приведенным в литературе.

При исследовании среднесуточных уровней гормонов и электролитов (табл. 14, рис. 4) установлено значительное снижение уровня кортизола по сравнению со значениями в утренние часы ($P < 0,001$) и, напротив, достоверное повышение среднесуточного уровня секреции паратгормона в сравнении с величиной утренней секреции у здоровых лиц ($P < 0,05$). Другие показатели среднесуточных уровней гормонов и электролитов не претерпевали существенных изменений ($P > 0,05$).

При анализе содержания гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у здоровых лиц в другие периоды суток выявлена разнонаправленная динамика содержания паратгормона и ионизированного кальция в сыворотке крови (табл. 15). Так в 16.00 ч. уровень кальция был минимальным ($P < 0,01$), уровень паратгормо-

Таблица 12.

Содержание гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. в 8.00 (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
КР, нмоль/л	793 ± 28,0	785,5 ± 40,6	792 ± 85	713 ± 53
А, пг/мл	101,0 ± 11,0	139,0 ± 22,2	125,0 ± 15,5	129,6 ± 13,4
АРП, нг/мл × ч	0,92 ± 0,11	1,30 ± 0,2 *	1,11 ± 0,16	1,21 ± 0,39
ПНГ, пг/мл	94,7 ± 15,6	166,7 ± 18,6 *	111,5 ± 13,4	135,4 ± 22,2
ПГЕ2, пг/мл	107,7 ± 11,0	161 ± 16,1 *	90,2 ± 11,4	77,1 ± 9,6*
ПГJ, пг/мл	40,4 ± 4,7	38,8 ± 3,5	47,4 ± 11,2	40,3 ± 5,2
ПТГ, нг/мл	0,23 ± 0,02	0,29 ± 0,07	0,33 ± 0,06 **	0,36 ± 0,04 *
Ca ++, ммоль/л	1,13 ± 0,01	1,12 ± 0,03	1,23 ± 0,02 **	1,20 ± 0,02 **
Na +, ммоль/л	138,7 ± 1,0	135,0 ± 0,7 **	140,1 ± 1,3	137 ± 0,9
K +, ммоль/л	4,44 ± 0,12	4,19 ± 0,10	4,12 ± 0,08*	4,32 ± 0,13

Обозначения: как в табл. 2.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 168 29.10.2015 12:25:52
Process Black

Таблица 13.

Клинические нормы уровней гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у здоровых лиц

Показатель	ЕД. измерения	Клиническая норма
КР	нмоль/л	190–750
А	пг/мл	13–150
АРП	нг/мл×ч	0,2–2,8
ПНГ	пг/мл	25-III
ПГЕ2	пг/мл	–
ПГJ	пг/мл	–
ПТГ	нг/мл	0,14–0,63
Ca ++	ммоль/л	1–1,5
Na +	ммоль/л	3,5–5,5
K +	ммоль/л	135–145

Таблица 14.

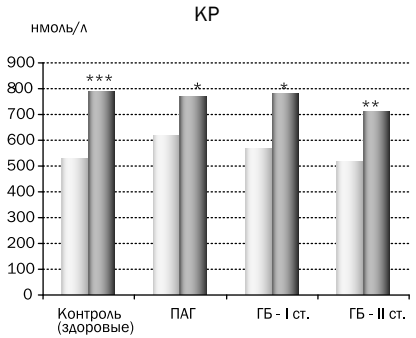
Среднесуточные уровни гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

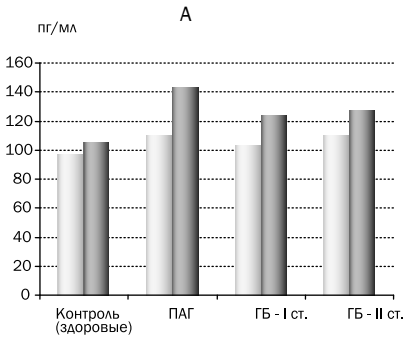
Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
КР, нмоль/л	523 ± 35,0	641,4 ± 45,5	579 ± 56,0	510 ± 41,0
А, пг/мл	82,6 ± 5,3	110,3 ± 10,6 *	103,3 ± 8,6 *	107,1 ± 8,5 **
АРП, нг/мл × ч	0,86 ± 0,08	1,31 ± 0,18 *	1.07 ± 0,19	1,07 ± 0,29
ПНГ, пг/мл	97,1 ± 9,6	149,4 ± 0,1 **	125,0 ± 10,1 *	164 ± 21,1 **
ПГЕ2, пг/мл	96,8 ± 6,6	150,7 ± 8,6 ***	92.4 ± 7,1	75,6 ± 5,3 *
ПГJ, пг/мл	41,5 ± 3,3	35,3 ± 1,5	49,6 ± 7,8	47,5 ± 5,9
ПТГ, нг/мл	0,27 ± 0,01	0,29 ± 0,03	0.34 ± 0,03 *	0,43 ± 0,03 ***
Ca ++, ммоль/л	1,11 ± 0,01	1,12 ± 0,01	1,28 ± 0,01 ***	1,18 ± 0,01 ***
Na +, ммоль/л	133,8 ± 0,8	135,7 ± 0,9 *	133,9 ± 1,1	137,6 ± 0,7
K +, ммоль/л	4,39 ± 0,06	4,11 ± 0,05 **	4,07 ± 0,06 ***	4,17 ± 0,07 **

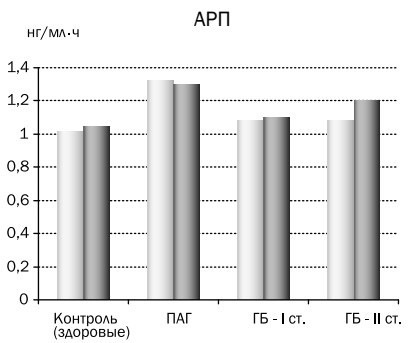
Обозначения: как в табл. 2.

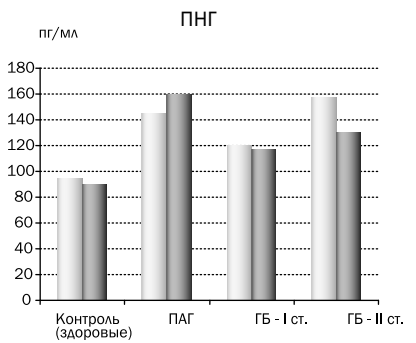
shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 169 29.10.2015 12:25:53
Process Black

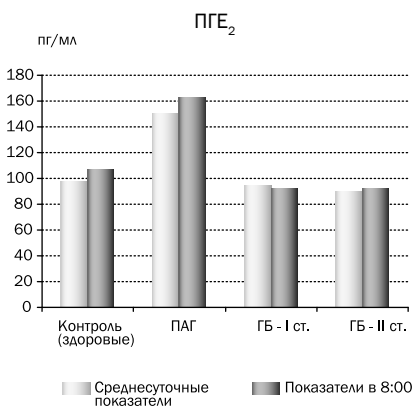
ГЛАВА 6

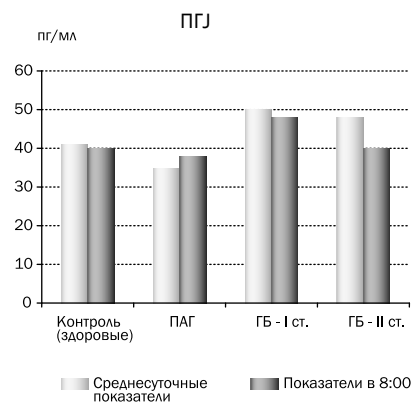












shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 170 29.10.2015 12:25:53
Process Black

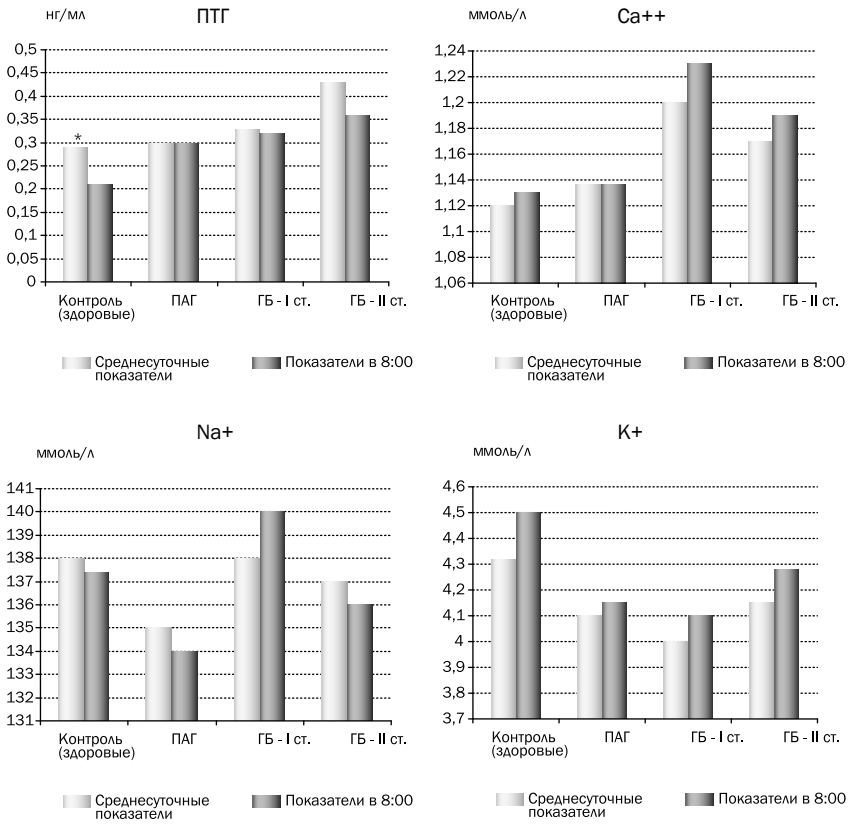


Рис. 4. Показатели уровней гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови в 8:00 часов и среднесуточные значения у здоровых лиц, больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст.
Обозначения: * — P < 0,05.

Таблица 15.

Содержание гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у здоровых лиц в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
КР, нмоль/л	793 ± 2,8	476 ± 18	323 ± 28
	$P_{1,2}$ <0,001		$P_{1,3}$ <0,001
А, пг/мл	101 ± 11,0	79,6 ± 7,5	73,4 ± 7,5
		$P_{1,3}$ <0,05	
АРП, нг/мл × ч	0,92 ± 0,11	0,97 ± 0,11	0,69 ± 0,11
ПНГ, пг/мл	94,7 ± 15,6	91,1 ± 15,8	107,5 ± 19,5
ПГЕ2, пг/мл	107,6 ± 11,0	89,4 ± 10,5	95,4 ± 10,9
ПГJ, пг/мл	40,4 ± 4,7	43,3 ± 2,4	40,6 ± 2,8
ПТГ, нг/мл	0,22 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,26 ± 0,03
	$P_{1,2}$ <0,01		
Са ++, ммоль/л	1,13 ± 0,01	1,09 ± 0,01	11,1 ± 0,01
	$P_{1,2}$ <0,01		
Na +, ммоль/л	138,7 ± 1,0	138,9 ± 1,1	133,8 ± 0,8
K +, ммоль/л	4,44 ± 0,12	4,31 ± 0,07	4,44 ± 0,10

Обозначения: как в табл. 4.

на в это же время достоверно повышался ($P < 0,05$) по сравнению с утренними величинами.

У здоровых людей контрольной группы выявлена отчетливая суточная динамика секреции кортизола и альдостерона, характеризующаяся наиболее высокими уровнями в 8.00 ч., снижением по сравнению с утренними величинами в 16.00 ч. и минимальным содержанием данных гормонов в 24.00 ч. ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,05$). Достоверной суточной динамики других показателей нейрогуморальной регуляторной системы у здоровых лиц не отмечалось ($P > 0,05$).

При изучении размаха суточных колебаний и относительного размаха уровней гормонов и электролитов в течение суток у здоровых людей (табл. 16–17) установлено, что наибольшим колебаниям подвержены уровни секреции кортизола, ренина, альдостерона и ионов калия, а наименьшим – простагландина E_2, J (ПГ 6-кето $F_{1\alpha}$) и натрий.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 172 29.10.2015 12:25:54
Process Black

Таблица 16.

Размах суточных колебаний уровней гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
КР, нмоль/л	528,1 ± 25,3	406,7 ± 72,2	481,1 ± 56,3	338,2 ± 39,2 ***
А, пг/мл	129,9 ± 14,3	141,0 ± 36,4	123,9 ± 15,4	134,5 ± 14,2
АРП, нг/мл × ч	0,73 ± 0,08,	1,06 ± 0,25	1,36 ± 0,6	1,08 ± 0,3
ПНГ, пг/мл	60,2 ± 10,8	80,1 ± 17,8	38,3,0 ± 7,0	43,1 ± 10,0
ПГЕ2, пг/мл	49,3 ± 9,4	98,4 ± 25,4	46,8 ± 9,4	29,1 ± 3,8 *
ПГJ, пг/мл	36,1 ± 4,2	82,6 ± 18,9 *	20,6 ± 4,9 *	25,9 ± 3,9
ПТГ, нг/мл	0,16 ± 0,05	0,25 ± 0,05	0,19 ± 0,04	0,18 ± 0,02
Ca ++, ммоль/л	0,08 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,02
Na +, ммоль/л	6,0 ± 1,0	7,06 ± 1,79	3,86 ± 1,17	4,2 ± 1,1
K +, ммоль/л	0,62 ± 0,08	0,45 ± 0,08	0,37 ± 0,07 *	0,46 ± 0,1

Обозначения: как в табл. 2.

Таблица 17.

Относительный размах суточных колебаний уровней гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у здоровых лиц, у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. (M ± m)

Показатель	Контроль/ здоровые/ n = 29	ПАГ n = 10	ГБ-I ст. n = 13	ГБ-II ст. n = 19
КР, нмоль/л	102,9 ± 5,9	71,3 ± 14,2 *	8,88 ± 11,0	79,5 ± 9,7 *
А, пг/мл	83,7 ± 7,7	64,9 ± 14,9	63,9 ± 10,8	75,5 ± 9,5
АРП, нг/мл×ч	84,7 ± 7,8	86,7 ± 15,3	83,8 ± 17,5	118,2 ± 20,0
ПНГ, пг/мл	72,6 ± 13,6	69,2 ± 13,3	30,6 ± 4,4 *	31,1 ± 6,1
ПГЕ2, пг/мл	51,7 ± 9,0	64,2 ± 17,2	48,9 ± 9,4 *	43,3 ± 5,4
ПГJ, пг/мл	46,3 ± 5,4	82,6 ± 19,7 *	40,5 ± 8,6	68,2 ± 9,6
ПТГ, нг/мл	63,6 ± 13,3	107,0 ± 26,9	42,5 ± 8,0	52,1 ± 3,4
Ca ++, ммоль/л	76,2 ± 10,7	11,6 ± 2,6	5,5 ± 0,3	8,45 ± 17,3
Na +, ммоль/л	4,3 ± 0.7	4,25 ± 1,05	3,7 ± 1,2	3,69 ± 12,6
K +, ммоль/л	18,9 ± 44,4	23,8 ± 12,9	7,9 ± 1,7 *	10,3 ± 2,3

Обозначения: как в табл. 2.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 173 29.10.2015 12:25:54
Process Black

ГЛАВА 7.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ПАГ В РАЗЛИЧНОЕ ВРЕМЯ СУТОК

7.1. Гемодинамика, сократительная способность и энергетика миокарда

Показатели гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокард у больных ПАГ в различное время суток представлены в табл. 2, 3, 5–8, 10–11, 18, 19 и на рис. 1, 2, 5.

В утренние часы (табл. 2) систолическое и диастолическое артериальное давление, удельное периферическое сопротивление ($P < 0,05$), а также среднее артериальное давление ($P < 0,01$) оказались достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом, другие показатели гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда (табл. 7) не отличались от величин в контрольной группе ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 174 29.10.2015 12:25:54
Process Black

При изучении среднесуточных показателей (табл. 3, рис. 1) установлено, что величины систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления были достоверно выше по сравнению со значениями в 8.00 ч. и среднесуточными уровнями у здоровых людей. При этом ударный объем и ударный индекс, а также минутный объем оказались значительно ниже ($P_{1-2} < 0,01$; $P_3 < 0,001$), а среднее давление в легочной артерии и удельное периферическое сопротивление, напротив, выше чем в контрольной группе ($P < 0,05$). Что касается других среднесуточных показателей гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда (табл. 8, рис. 2), то они не имели достоверных различий со значениями в утренние часы и с группой здоровых людей ($P > 0,05$).

Изучая динамику сердечно-сосудистой системы в другие переоды суток (табл. 18. рис. 5) установлено, что у лиц с ПАГ систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление в 16.00 ч. и 24.00 ч. существенно повышалось по сравнению с утренними показателями ($P_{1-2} < 0,01$; $P_3 < 0,001$). При этом другие звенья сердечно-сосудистой системы (табл. 18, 19) не претерпевали значительных изменений в течение суток ($P > 0,05$).

Размах суточных колебаний показателей диастолического и среднего артериального давления (табл. 5) был достоверно выше, чем у здоровых людей ($P < 0,05$). Напротив, размахи суточных колебаний показателей минутного объема, сердечного индекса, систолического давления в легочной артерии, работы и мощности обоих желудочков сердца (табл. 10) оказались ниже, чем у здоровых людей.

Обращает на себя внимание, что наибольшим колебаниям были подвержены минутный объем, ударный и сердечный индексы, удельное периферическое сопротивление, среднее давление в легочной артерии и мощность правого желудочка сердца, а наименьшим — систолическое, диастолическое, среднее гемодинамическое артериальное давление и работа левого желудочка. Относительные размахи систолического давления в легочной артерии, работы и мощности обоих желудочков сердца (табл. 6, 11) у больных ПАГ были ниже, чем у здоровых людей. Другие показатели размаха суточных колебаний и относительного размаха гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда в течение суток достоверно не отличались от величин, выявленных у здоровых лиц ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 175 29.10.2015 12:25:54
Process Black

Таблица 18.

Показатели гемодинамики у больных ПАГ в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
АДс, мм рт.ст.	123,0 ± 3,0	135,5 ± 4,9	140,0 ± 3,8
	$P_{1,2}$ <0,05		$P_{1,3}$ <0,01
АДд, мм рт.ст.	76,0 ± 2,3	83,0 ± 3,1	88,5 ± 2,8
		$P_{1,3}$ <0,01	
АДср, мм рт.ст.	91,6 ± 1,7	100,4 ± 3,3	105,6 ± 2,8
	$P_{1,2}$ <0,05		$P_{1,3}$ <0,001
УО, мл.	66,4 ± 9,0	72,3 ± 10,0	69,7 ± 7,0
МО, л × мин	3,93 ± 0,3	4,68 ± 0,4	4,35 ± 0,2
УИ, мл/м^2	38,5 ± 4,8	41,2 ± 5,2	40,9 ± 3,7
СИ, л × мин/м^2	2,25 ± 0,2	2,7 ± 0,1	2,4 ± 0,1
УПС, ед	44,1 ± 5,3	40,6 ± 4,2	44,2 ± 4,6
СРД (ЛА), мм рт.ст	23,4 ± 1,4	25,6 ± 1,7	25,8 ± 2,1
СД (ЛА), мм рт.ст	40,3 ± 3,7	45,6 ± 3,2	50,7 ± 4,2

Обозначения: как в табл. 4.

Таблица 19.

Показатель сократительной способности и энергетики миокарда у больных ПАГ в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
А (ЛЖ), дж/л	1,66 ± 0,09	1,59 ± 0,09	1,55 ± 0,07
А (ПЖ), дж/л	0,67 ± 0,03	0,64 ± 0,03	0,68 ± 0,04
W (ЛЖ), вт	105,3 ± 5,9	112,4 ± 8,9	104,7 ± 8,5
W (ПЖ), вт	43,4 ± 3,7	44,98 ± 2,4	45,5 ± 3,5

Обозначения: как в табл. 4.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 176 29.10.2015 12:25:55
Process Black

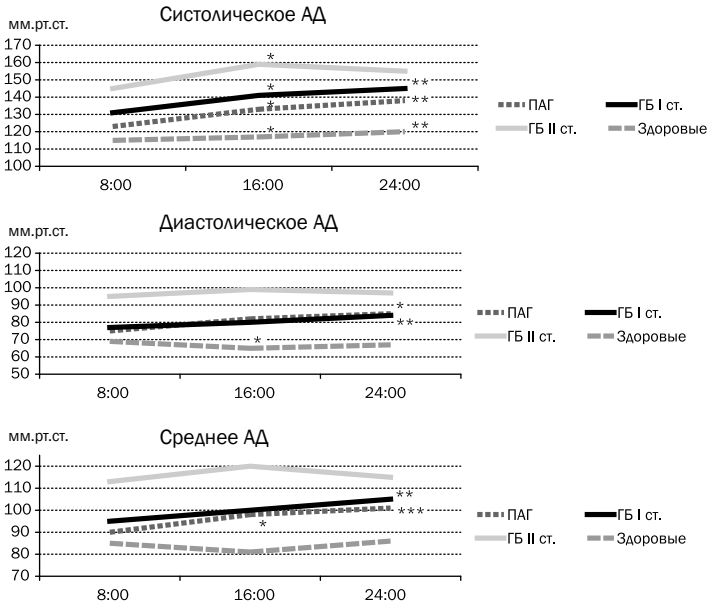


Рис. 5. Динамика показателей артериального давления у больных артериальной гипертензией и у здоровых лиц в различное время суток (M ± m).
Обозначения: Достоверность различий между показателями в 8:00, 16:00 и 24:00 статистически значима: * — P < 0,05, ** — P < 0,01, *** — P < 0,001.

Итак, при анализе функционального состояния сердечно-сосудистой системы в различное время сеток у больных ПАГ выявлено повышение артериального давления в основном за счет увеличения периферического сосудистого сопротивления. Это объясняется, по-видимому, тем, что среди обследованных лиц с ПАГ (10 человек) преобладали больные с гипо- и эукинетическими типами кровообращения. Из литературы известно, что данные типы гемодинамики весьма широко распространены у больных ПАГ. Следует отметить, что формирование гипертонических реакций у лиц с ПАГ происходит в основном в дневные и вечерние часы. Понижение суточных колебаний показателей систолического давления в легочной артерии, работы и мощности обоих желудочков у больных ПАГ, по-видимому, может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у этих больных.

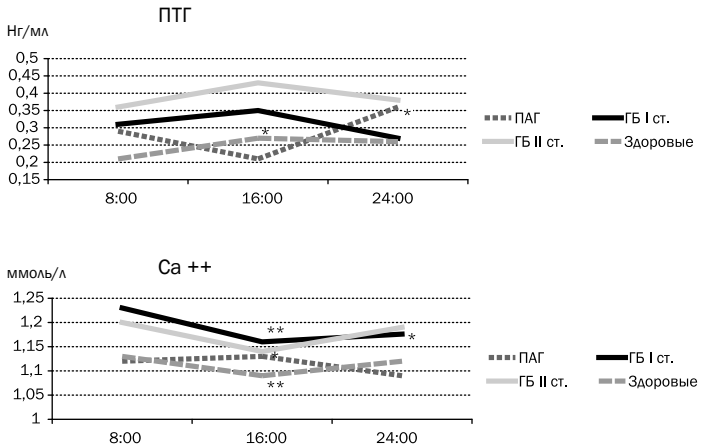


Рис. 6. Динамика содержания паратгормона (ПТГ) и ионизированного кальция (Ca++) у больных артериальной гипертензией и у здоровых лиц в различное время суток (M±m).
Обозначения: Достоверность различий между показателями в 8:00, 16:00 и 24:00 статистически значима: * — P < 0,05; ** — P < 0,01.

7.2. Нейрогуморальная регуляторная система

Результаты исследования гормонов и электролитов у больных ПАГ в различное время суток представлены в табл. 12, 14, 16, 17 и 20 и на рис. 4, 6 и 7.

Как видно из табл. 12 в утренние часы уровень простагландина E_2, предсердного натрийуретического гормона, а также активность ренина плазмы оказались достоверно выше, чем у здоровых лиц (P < 0,05). Секреция других гормонов в этот период суток у лиц с ПАГ не отличалась от показателей в контрольной группе (P > 0,05). При изучении содержания электролитов в сыворотке крови в 8.00 ч. у данной категории больных выявлено значительное снижение уровня натрия (P < 0,01), при этом содержание калия и ионизированного кальция не претерпевало существенных изменений (P > 0,05). При исследовании среднесуточных уровней гормонов и электро-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 178 29.10.2015 12:25:55
Process Black

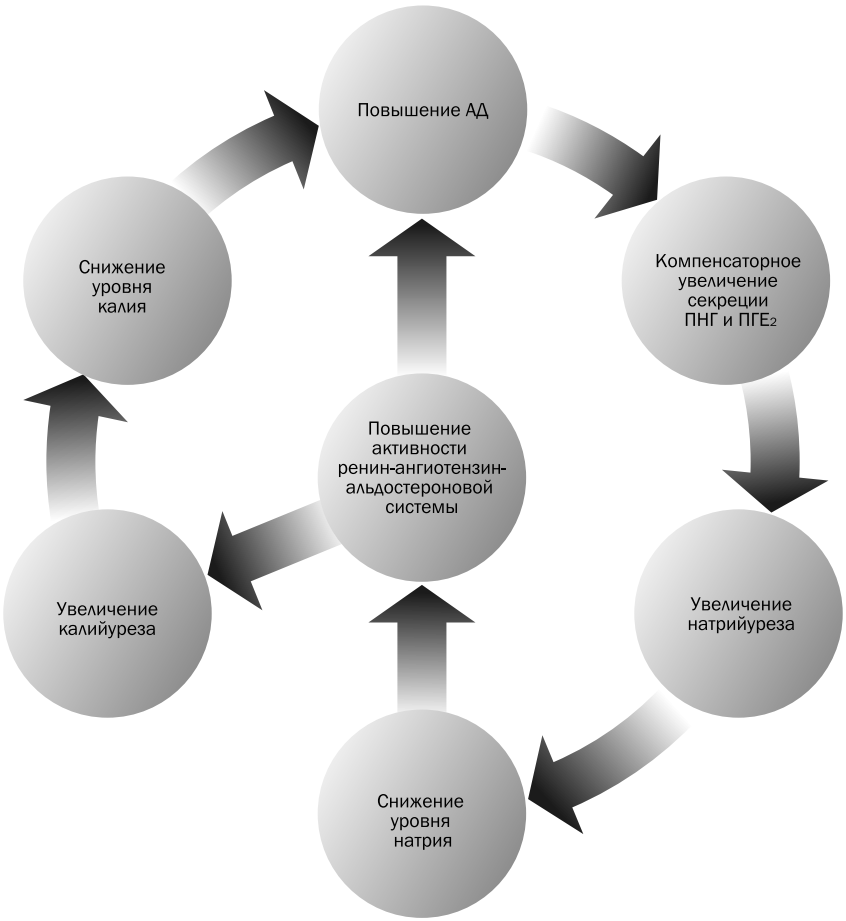


Рис. 7. Патогенез пограничной артериальной гипертензии.

литов (табл. 14, рис. 4) выявлено достоверное снижение секреции кортизола по сравнению со значениями в утренние часы ($P < 0,05$). Установлено увеличение активности ренина плазмы и альдостерона ($P < 0,05$), секреции простагландина E_2, и предсердного натрийуретического гормона ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,01$) в сравнении с величинами здоровых людей. Среднесуточные уровни натрия и калия в сыворот-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 179 29.10.2015 12:25:56
Process Black

ке крови больных ПАГ оказались сниженными ($P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,01$). Что касается уровней секреции других гормонов и электролитов, то они не имели достоверных различий со значениями в утренние часы и с величинами в группе здоровых людей ($P > 0,05$).

При изучении нейрогуморальной регуляторной системы в другие периоды суток (табл. 20) была выявлена отчетливая суточная динамика секреции кортизола. Наиболее высокий его уровень выявлен в 8.00 ч., затем секреция снижалась к 16.00 ч. по сравнению с утренними величинами, а в 24.00 ч. содержание данного гормона в плазме крови было минимальным ($P < 0,01$). У лиц с ПАГ в 24.00 ч. определялся наиболее высокий уровень паратгормона, причем различия с показателями, выявленными в 16.00 ч. были статистически значимы ($P < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что не наблюдалось связи между колебаниями уровня паратгормона и содержанием ионизированного кальция (рис. 6). Достоверной суточной динамики других показателей нейрогуморальной регуляторной системы не выявлено ($P > 0,05$).

Размах суточных колебаний уровня простагландина J (табл. 16) оказался достоверно выше, чем у здоровых людей ($P < 0,05$). Наи-

Таблица 20.

Содержание гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у больных ПАГ в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
КР, нмоль/л	785,5 ± 40,6	666,2 ± 67,0	448,6 ± 81,9
	$P_{2,3}$ <0,05		$P_{1,3}$ <0,001
А, пг/мл	139,0 ± 22,2	103 ± 14,5	89,2 ± 15,4
АРП, нг/мл × ч	1,30 ± 0,3	1,39 ± 0,3	1,21 ± 0,23
ПНГ, пг/мл	166,7 ± 18,6	133,4 ± 11,6	146,9 ± 15,9
ПГЕ2, пг/мл	161,1 ± 16,1	133,7 ± 10,9	142,8 ± 11,7
ПГJ, пг/мл	38,8 ± 3,5	35,9 ± 3,5	37,3 ± 4,1
ПТГ, нг/мл	0,28 ± 0,07	0,22 ± 0,03	0,36 ± 0,06
		$P_{2,3}$ <0,05	
Ca ++, ммоль/л	1,12 ± 0,03	1,13 ± 0,03	1,10 ± 0,03
Na +, ммоль/л	135,0 ± 0,7	137,4 ± 1,3	134,,9 ± 1,1
K +, ммоль/л	4,19 ± 0,10	4,08 ± 0,09	4,08 ± 0,09

Обозначения: как в табл. 4.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 180 29.10.2015 12:25:56
Process Black

большим колебаниям были подвержены уровни секреции кортизола, ренина, паратгормона, простагландина J, иона калия, а наименьшими — уровни простагландина E_2, альдостерона и натрия. Относительный размах кортизола у больных ПАГ (табл. 17) был ниже ($P < 0,05$), а простагландина J, напротив, выше ($P < 0,05$) чем у здоровых людей. Колеблемость других уровней гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови в течение суток достоверно не отличалась от величин, выявленных у здоровых лиц ($P > 0,05$).

Таким образом, у лиц с ПАГ выявлено повышение среднесуточного уровня активности ренина плазмы и альдостерона, а также снижение содержания калия в сыворотке крови, что вероятно связано с гиперальдостеронемией. Вместе с тем, уровень калия не выходил за пределы нормы. Видимо, относительное снижение уровня калия и увеличение секреции ренина и альдостерона у лиц с ПАГ пособствует развитию гипертензии. Кроме того, у больных ПАГ установлено увеличение среднесуточного уровня простагландина E_2 и предсердного натрийуретического гормона и снижение натрия в сыворотке крови. Такая перестройка гормональной регуляции у лиц с пограничной артериальной гипертензией является по-видимому, компенсаторной реакцией организма на повышение АД, так как ПНГ и $ПГЕ_2$ обладают депрессорным эффектом, а снижение содержания натрия в организме уменьшает артериальную гипертензию. К компенсаторным реакциям, очевидно, следует также отнести и повышение уровня паратгормона в вечерние часы у больных ПАГ, поскольку, паратгормон и внеклеточный кальций обладают умеренным депрессорным эффектом. Надо полагать, что у больных ПАГ формируется порочный круг связей между гемодинамикой, секрецией гормонов, простагландинов и электролитным обменом (рис. 7).

Снижение суточных колебаний секреции кортизола и увеличение колеблемости в течение суток уровня простагландина J у лиц с ПАГ, как видно, может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей нейрогуморальной регуляторной системы у этих больных. Вероятно, это закрепление эндокринных нарушений может иметь значение в патогенезе трансформации ПАГ в гипертоническую болезнь.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 181 29.10.2015 12:25:56
Process Black

7.3. Взаимосвязь гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда с функциональным состоянием нейрогуморальной регуляторной системы

В связи со значительной колеблемостью ряда гемодинамических и нейрогуморальных показателей у больных ПАГ, а также учитывая тот факт, что у больных наблюдалась как нормальные, так и выходящие за пределы нормы величины активности ряда звеньев гуморальных показателей, была изучена взаимосвязь между гемодинамикой, уровнем гормонов и электролитов в крови, для чего были использованы методы корреляционного, кластерного анализа и шаговой регрессии.

У больных ПАГ в 8.00 ч. эта взаимосвязь выражалась следующим уравнениями регрессии:

W (ЛЖ) = 141,7 — 0,23 ПНГ (P < 0,03)

СРД(ЛА) = 34,3 — 0,06 ПНГ (P < 0,005)

В 16.00 ч. у лиц с ПАГ установлены следующие связи между гемодинамическими и гуморальными показателями: величина АДд отрицательно связана с уровнем калия в сыворотке крови (r= -0,64); ЧСС отрицательно коррелировала с секрецией $ПГЕ_2$ (r= -0,64); УО, СИ, УИ отрицательно были связаны с уровнем калия в сыворотке крови больных ПАГ (r= -0,63).

В 24.00 ч. взаимосвязь между состоянием сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной системы выглядела следующим образом:

УО = 27,3 + 52,7 ПТГ (P < 0,02)

ИУА = 1,84 — 1,54 ПТГ (P < 0,02)

Итак, установлено, что взаимосвязь между гемодинамическими и гуморальными показателями у больных пограничной артериальной гипертензией была не одинакова в различное время суток.

По данным кластерного и корреляционного анализа (рис. 8) в 8.00 ч. выявлена положительная связь между систолическим артериальным давлением и секрецией предсердного натрийуретического гормона. Между мощностью левого желудочка, средним давлением в легочной артерии и уровнем ПНГ установлена отрицательная связь.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 182 29.10.2015 12:25:57
Process Black

В 16.00 ч. у лиц с ПАГ (рис. 9) появилась отчетливая положительная связь между ЧСС, работой и мощностью левого желудочка и секрецией кортизола. Энергетика миокарда правого желудочка и величина систолического давления в легочной артерии отрицательно коррелировали с уровнем кортизола в плазме крови.

В 24.00 ч. уровень ПТГ положительно был связан с показателем УО и отрицательно — с индексом упругости артерий.

Таким образом, анализ результатов исследования функционального состояния сердечно-сосудистой и эндокринной систем у больных с ПАГ в различное время суток свидетельствует о том, что у лиц с ПАГ артериальная гипертензия была обусловлена в основном повышенным периферическим сосудистым сопротивлением. Это объясняется тем, что среди обследованных больных ПАГ преобладали лица с гипо- и эукинетическим типом кровообращения, что согласуется с данными некоторых авторов, которые отмечают, что выше указанные типы гемодинамики нередко встречаются у лиц с ПАГ. Следует отметить, что не зависимо от типа гемодинамики у больных ПАГ установлены сходные изменения нейрогуморального статуса в различное время суток, которые наглядно представлены в клинических примерах.

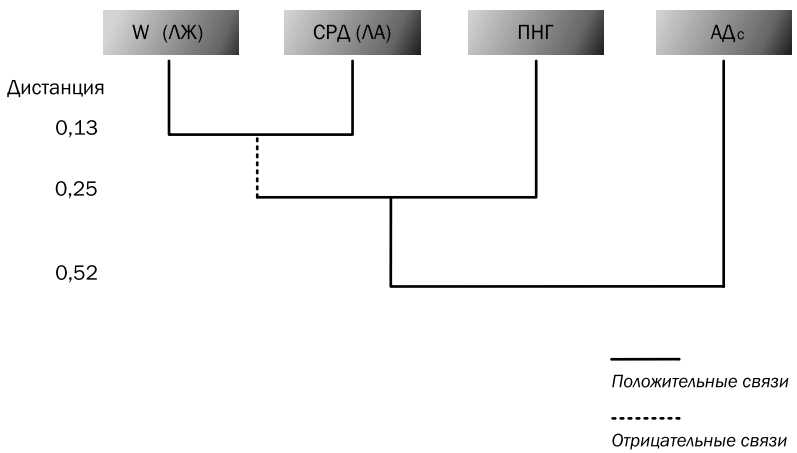


Рис. 8. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ПАГ в 8:00 ч.

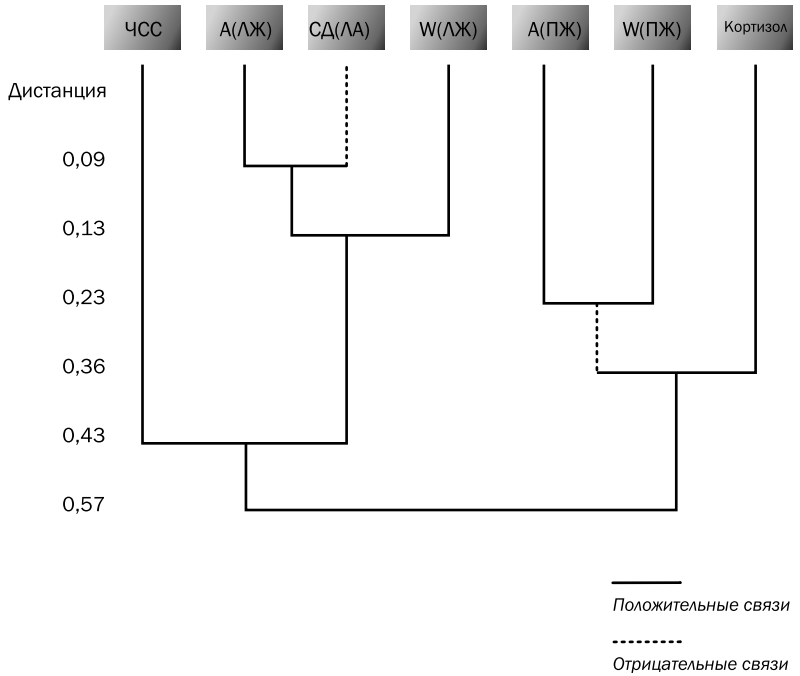


Рис. 9. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ПАГ в 16:00 ч.

Клинические примеры:

1. Больной С., 28 лет. ПАГ наблюдается в течение 3 лет. Отмечались максимальные подъемы АД до 160/95 мм рт. ст. При исследовании в различное время суток выявлены следующие данные:

В 8.00 ч. ***Показатели гемодинамики***: АДс — 120 мм рт.ст.; АДд — 70 мм рт.ст.; АДср — 86,6 мм рт.ст.; МО — 5,1 л × мин; УО — 99,4 мл.; СИ — 2,97 л × мин/м^2; УИ — 57,4 мл/м^2; УПС — 43,6 ед.

Показатели нейрогуморальной регуляторной системы: А — 160,2 пг/мл; АРП — 2,03 нг/мл × ч; ПНГ — 133,4 пг/мл; $ПГЕ_2$ — 175,4 пг/мл; ПТГ — 0,39 нг/мл; Na^+ — 135,6 ммоль/л; K^+ — 4,05 ммоль/л.

В 16.00 ч. ***Показатели гемодинамики:*** АДс — 130 мм рт.ст.; АДд — 95 мм рт.ст.; АДср — 106,6 мм рт.ст.; МО — 6 л × мин; УО — 106 мл; СИ — 3,48 л × мин/м^2; УИ — 60,4 мл/м^2; УПС — 45,9 ед.

Показатели нейрогуморальной регуляторной системы: А — 132,2 пг/мл; АРП — 1,94 нг/мл.ч; ПНГ — 130 пг/мл; $ПГЕ_2$ — 162,4 пг/мл; ПТГ — 0,23 нг/мл; Na^+ — 132 ммоль/л; K^+ — 3,78 ммоль/л.

В 24.00 ч. ***Показатели гемодинамики:*** АДс –140 мм рт.ст.; АДд — 90 мм рт.ст.; АДср –106,6 мм рт.ст.; МО — 4,89 л × мин; УО — 100 мл; СИ — 2,83 л × мин/$м^2$; УИ — 58,1 мл/$м^2$; УПС—56,4ед.

Показатели нейрогуморальной регуляторной системы: А — 127,6 пг/мл; АРП — 1,75 нг/мл × ч; ПНГ — 140,5 пг/мл; $ПГЕ_2$ — 143,7 пг/мл; ПТГ — 0,73 нг/мл; Na^+ — 134,7 ммоль/л; K^+ — 4,13 ммоль/л.

2. Больная П., 21 год. ПАГ регистрируется в течение 4 лет. Отмечались максимально подъемы АД до 165/100 мм рт.ст. При обследовании в различное время суток выявлены следующие данные.

В 8.00 ч. ***Показатели гемодинамики:*** АДс — 115,5 мм рт.ст.; АДд — 75 мм рт.ст.; АДср — 88,3 мм рт.ст.; МО — 3,24 л × мин; УО — 46,1 мл.; СИ — 2,26 л × мин/$м^2$; УИ — 31,9 мл/ $м^2$; УПС — 56,5 ед.

Показатели нейрогуморальной регуляторной системы: А — 160,3 пг/мл; АРП — 1,86 нг/мл × ч; ПНГ — 113,6 пг/мл; $ПГЕ_2$ — 141,3 пг/мл; ПТГ — 0,21 нг/мл; Na^+ — 137,1 ммоль/л; K^+ — 4,31 ммоль/л.

В 16.00 ч. ***Показатели гемодинамики:*** АДс — 120 мм рт.ст.; АДд — 70 мм рт.ст.; АДср — 86,6 мм рт.ст.; МО — 2,96 л × мин; УО — 34,7 мл; СИ — 2,07 л × мин/$м^2$; УИ — 28,4 мл/ $м^2$; УПС — 55,6 ед.

Показатели нейрогуморальной регуляторной системы: А — 170,8 пг/мл; АРП — 1,06 нг/мл × ч; ПНГ — 153,2 пг/мл; $ПГЕ_2$ — 125 пг/мл; ПТГ — 0,28 нг/мл; Na^+ — 137,8 ммоль/л; K^+ — 4,13 ммоль/л.

В 24.00 ч. ***Показатели гемодинамики:*** АДс –135 мм рт.ст.; АДд — 90 мм рт.ст.; АДср –105 мм рт.ст.; МО — 3,06 л × мин; УО — 38,2 мл; СИ — 2,43 л × мин/$м^2$; УИ — 29,6 мл/ $м^2$; УПС — 49,5 ед.

Показатели нейрогуморальной регуляторной системы: А — 167,6 пг/мл; АРП — 0,95 нг/мл × ч; ПНГ — 140 пг/мл; $ПГЕ_2$ — 117,2 пг/мл; ПТГ — 0,34 нг/мл; Na^+ — 136,8 ммоль/л; K^+ — 4,38 ммоль/л.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 185 29.10.2015 12:25:58
Process Black

Представленные наблюдения свидетельствуют о том, что у больных ПАГ, как при высоком показателе МО, так и при низком его уровне выявлены однотипные изменения нейрогуморальной регуляторной системы в различное время суток. Так, у лиц с пограничной артериальной гипертензией установлено повышение среднесуточного уровня альдостерона и снижение содержания калия в сыворотке крови, что вероятно связано с гиперальдостеронемией. Вместе с тем, уровень калия не выходил за пределы физиологической нормы. Известно, что альдостерон способствует повышению артериального давления как за счет задержки в организме натрия и воды, так и за счет прямого действия на сосудистую стенку. Напротив, калий в физиологических концентрациях оказывает умеренный депрессорный эффект. Вероятно, увеличение секреции альдостерона и незначительное снижение уровня калия в физиологических пределах способствуют формированию гипертензивных реакций у лиц с ПАГ.

У больных пограничной артериальной гипертензией выявлено повышение среднесуточного уровня активности ренина плазмы. Увеличение содержания активности ренина плазмы у лиц с ПАГ наблюдалось рядом исследователей. Можно полагать, что активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон играет определенную роль в повышении артериального давления при ПАГ, а также являются одним из факторов, стабилизирующих патологические гемодинамические сдвиги у данной категории больных людей. Вместе с тем, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, по-видимому, «равномерно» работает в течение суток у больных пограничной артериальной гипертензией. Так как в отличие от здоровых людей при ПАГ не выявлено суточной динамики секреции альдостерона.

Кроме того, у лиц с пограничной артериальной гипертензией выявлено увеличение среднесуточного уровня предсердного натрийуретического гормона, простагландина E_2 и снижение натрия в сыворотке крови. Установлено, что предсердный натрийуретический гормон и простагландин E_2 обладают депрессорным эффектом. К компенсаторным реакциям, видимо следует отнести повышение среднесуточного уровня ПНГ у лиц с ПАГ, который оказывает гипотензивное действие путем стимуляции натрийуреза и прямого депрессорного эффекта на гладкую мускулатуру сосудов. Увеличение секреции предсердного натрийуретического гормона при артериальных гипертензиях различного генеза выявлено в целом ряде исследований. Повышение уровня простагландина E_2 у больных ПАГ, надо полагать, также является ком-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 186 29.10.2015 12:25:58
Process Black

пенсаторной реакцией на повышение АД, поскольку $ПГЕ_2$ обладает сосудорасширяющим и натрийуретическим действием. Несомненно, что снижение содержания натрия в организме уменьшает артериальную гипертензию, но увеличение экскреции натрия стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

К компенсаторным реакциям так же, очевидно следует отнести и повышение уровня паратгормона в вечерние часы у лиц с ПАГ, поскольку паратгормон и внеклеточный кальций обладают уверенным депрессорным эффектом. Можно полагать, что увеличение секреции паратгормона у больных ПАГ в вечернее время, является дополнительной компенсаторной реакцией, возможно, включающейся в ответ на вечернее повышение АД.

Вероятно, у лиц с ПАГ формируются патологические связи между гемодинамикой и нейрогуморальной регуляторной системой, которые можно рассматривать как некоторые патогенетические механизмы формирования артериальной гипертензии у больных пограничной артериальной гипертензией.

При изучении взаимосвязи гемодинамики с показателями нейрогуморальной регуляторной системы было установлено, что в 8.00 ч. уровень предсердного натрийуретического гормона был положительно связан с величиной систолического АД и имел отрицательную связь с мощностью левого желудочка и величиной среднего давления в легочной артерии. Это объясняется, как видно, тем, что в утренние часы ПНГ, главным образом, стимулирует натрийурез, который приводит к снижению уровня натрия в организме, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению артериального давления у больных пограничной артериальной гипертензией. Прямая зависимость между АД и секрецией ПНГ может быть объяснена еще и тем, что в условиях гипокинетического типа кровообращения у лиц с ПАГ основным стимулятором образования предсердного натрийуретического гормона становится гипертензия, а не нагрузка объемом, как это наблюдается у здоровых людей. Установлено, что нагрузка давлением так же может усиливать секрецию ПНГ. Выявленная отрицательная связь ПНГ с мощностью левого желудочка и величиной среднего давления в легочной артерии согласуется с результатами исследований В.В. Островского, который установил, у лиц с ПАГ сильную отрицательную связь между содержанием ПНГ и насосной функцией сердца ($r = -0,73$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 187 29.10.2015 12:25:58
Process Black

В 16.00 ч. у больных ПАГ выявлены отчетливые отрицательные связи между ЧСС и секрецией $ПГЕ_2$, а так же между величиной артериального давления, показателями гемодинамики и уровнем калия в сыворотке крови. Кроме того, в дневные часы отмечалась положительная связь между ЧСС, энергетикой миокарда левого желудочка и секрецией кортизола, а также отрицательная связь между энергетикой миокарда правого желудочка, систолическим давлением в малом круге кровообращения и секрецией кортизола. Возможно, в дневные часы $ПГЕ_2$, в основном является стимулятором натрийуреза, который способствует выведению натрия и снижению его уровня в организме. Гипонатриемия активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая приводит к повышению артериального давления у лиц с ПАГ. Вместе с тем, повышенная активность РААС является пусковым механизмом к увеличению калийуреза и снижению уровня калия в организме, что способствует формированию гипертензивных реакций у больных пограничной артериальной гипертензией, поскольку калий в физиологических концентрациях оказывает умеренный депрессорный эффект. Этим, по-видимому, может быть объяснено наличие отрицательной связи между величиной артериального давления, показателями гемодинамики и уровнем калия в сыворотке крови у лиц с ПАГ.

В 24.00 ч. уровень паратгормона положительно был связан с УО и отрицательно с индексом упругости артерий. Эти взаимосвязи объясняются, вероятно тем, что повышение секреции паратгормона у больных ПАГ в вечернее время является дополнительной компенсаторной реакцией, включающейся в ответ на повышение АД в вечерние часы, поскольку паратгормон обладает умеренным депрессорным эффектом.

У больных ПАГ установлено снижение суточных колебаний показателей систолического давления в легочной артерии, работы и мощности обоих желудочков сердца и секреции кортизола, а также увеличение колеблемости в течение суток уровня ПГJ, что может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у этих больных.

Таким образом, формирование артериальной гипотензии у больных ПАГ определяется в течение суток функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой и депрессорной гуморально-регуляторной системами. Так, если в утренние часы в формировании АД ведущую роль играет РААС и ПНГ, то в дневные часы — в основном РААС, $ПГЕ_2$, и калиевый обмен, а в вечернее время — функциональное состояние РАСС и компенсаторное повышение секреции ПТГ.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 188 29.10.2015 12:25:58
Process Black

ГЛАВА 8.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ГБ-I СТ. В РАЗЛИЧНОЕ ВРЕМЯ СУТОК

8.1. Гемодинамика, сократительная способность и энергетика миокарда

Показатели гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда у больных ГБ-I ст. в различное время суток представлены в табл. 2, 3, 5–8, 10, 11, 21, 22 и на рис. 1, 2, 5.

В утренние часы (табл. 2) величины систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления оказались выше, чем в контрольной группе ($P_1 < 0{,}001$; $P_{2-3} < 0{,}05$). Остальные гемодинамические показатели, а также показатели сократительной способности и энергетики миокарда (табл. 7) не имели существенных различий с величинами, полученными у здоровых людей в 8.00 ч. ($P < 0{,}05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 189 29.10.2015 12:25:59
Process Black

При изучении среднесуточных показателей (табл. 3, рис. 1) выявлено достоверное увеличение ударного и минутного объемов, ударного и сердечного индексов по сравнению с показателями в утренние часы ($P_{1-3} < 0,05$; $P_4 < 0,01$). Уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления были существенно выше, чем у здоровых лиц ($P < 0,001$). Кроме того, удельное периферическое сопротивление, мощность левого желудочка сердца (табл. 8) и среднее давление в легочной артерии оказались повышенными по сравнению с показателями в контрольной группе ($P_{1-2} < 0,05$; $P_3 < 0,001$). При этом, другие показатели гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда (рис. 2) не претерпевали достоверных различий со значениями в утренние часы и с группой здоровых людей ($P > 0,05$).

Исследуя динамику сердечно-сосудистой системы в другие периоды суток (табл. 21, 22) установлено, что у больных ГБ-I ст. систолическое артериальное давление в 16.00 ч. и 24.00 ч. значительно повышалось по сравнению с утренними показателями (рис. 5). Диастолическое и среднее артериальное давление возрастало в вечернее время ($P < 0,05$; $P_2 < 0,01$), в то время как в контрольной группе диастолическое артериальное давление снижалось в дневные часы по сравнению с утренними показателями ($P < 0,05$), а среднее гемодинамическое артериальное давление не изменялось за время обследования ($P < 0,05$). Что касается других звеньев сердечно-сосудистой системы, то они не имели достоверных изменений в течение суток ($P > 0,05$).

Размах суточных колебаний показателей систолического артериального давления и удельного периферического сопротивления (табл. 5) был достоверно выше, чем у здоровых людей ($P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,01$).

Напротив, размахи суточных колебаний минутного объема, ударного индекса, систолического давления в легочной артерии, работы обоих желудочков сердца (табл. 10), мощности левого желудочка ($P < 0,05$), сердечного индекса и мощности правого желудочка сердца ($P < 0,01$), оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Следует отметить, что наибольшим колебаниям были подвержены удельное периферическое сопротивление, минутный объем, ударный, сердечный индексы и мощность правого желудочка сердца, а наименьшим — систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление и работа левого желудочка. Относительный размах работы и мощности обоих желудочков сердца у больных ГБ-I ст.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 190 29.10.2015 12:25:59
Process Black

Таблица 21.

Показатели гемодинамики у больных ГБ-I ст. в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
АДс, мм рт.ст.	132,6 ± 2,9	142,7 ± 3,4	144,9 ± 3,5
	$P_{1,2}$ <0,05	$P_{1,3}$ <0,01	
АДд, мм рт.ст.	78,8 ± 2,8	81,9 ± 2,5	88,1 ± 2,6
	$P_{1,3}$ <0,05		
АДср, мм рт.ст.	96,9 ± 2,4	102,3 ± 2,5	107,1 ± 2,5
	$P_{1,3}$ <0,01		
УО, мл	62,0 ± 8,8	58,6 ± 6,0	56,5 ± 2,8
МО, л × мин	3,97 ± 0,55	40,0 ± 0,34	3,81 ± 0,44
УИ, мл/м^2	31,2 ± 4,1	29,9 ± 2,8	28,5 ± 2,7
СИ, л × мин/м^2	2,04 ± 0,26	2,04 ± 0,16	1,96 ± 0,21
УПС, ед	36,4 ± 5,5	30,1 ± 1,8	42,6 ± 6,3
СРД (ЛА), мм рт.ст	23,9 ± 1,9	24,5 ± 2,0	23,9 ± 2,2
СД (ЛА), мм рт.ст	43,2 ± 2,5	43,9 ± 3,7	46,4 ± 2,8

Обозначения: как в табл. 4.

Таблица 22.

Показатель сократительной способности и энергетики миокарда у больных ГБ-I ст. в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
А (ЛЖ), дж/л	1,64 ± 0,11	1,66 ± 0,12	1,67 ± 0,08
А (ПЖ), дж/л	0,65 ± 0,03	0,62 ± 0,04	0,62 ± 0,02
W (ЛЖ), вт	108,9 ± 8,0	123,3 ± 10,6	119,5 ± 6,5
W (ПЖ), вт	43,4 ± 2,5	46,0 ± 2,7	44,9 ± 2,2

Обозначения: как в табл. 4.

(табл. 6, 11) был достоверно ниже, чем у здоровых людей. Другие показатели размаха суточных колебаний и относительного размаха гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда в течение суток не отличались от величин, выявленных у здоровых лиц (P > 0,05).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 191 29.10.2015 12:25:59
Process Black

Итак, у лиц с ГБ-I ст. среднесуточное УПС оказалось умеренно повышенным, а УИ и СИ не отличались от показателей в контрольной группе. Среди больных ГБ-I ст. в основном были лица с эукинетическим и гиперкинетическим типами кровообращения, что согласуется с данными ряда авторов. Можно полагать, что гипертензивные реакции в группе больных ГБ-I ст. обусловлены не только увеличением удельного периферического сопротивления, но и колебаниями минутного объема крови (у 5 человек из 13 обследуемых больных ГБ-I ст. был гиперкинетический тип кровообращения). По-видимому, повышение среднесуточного уровня мощности левого желудочка у лиц с ГБ-I ст. объясняется переносом значительного количества крови на фоне увеличенной нагрузки давлением на левый желудочек. Снижение колеблемости в течение суток показателей работы и мощности обоих желудочков у больных ГБ-I ст. вероятно, может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у данной категории больных.

8.2. Нейрогуморальная регуляторная система

Результаты исследования гормонов и электролитов у больных ГБ-I ст. в различное время суток представлены в табл. 12, 14, 16, 17 и 23 и на рис. 4, 6.

Как видно из табл.12 в 8.00 ч. был достоверно повышен уровень паратгормона и ионизированного кальция ($P_1 < 0,01$; $P_2 < 0,05$), а содержание калия в сыворотке крови было, напротив снижено ($P < 0,05$).

Что касается секреции других гормонов и уровня натрия, то они существенно не отличались от показателей в контрольной группе в утренние часы ($P > 0,05$).

При исследовании среднесуточных уровней гормонов и электролитов (табл. 14, рис. 4) выявлено достоверное снижение секреции кортизола по сравнению со значениями в утренние часы ($P < 0,05$). Среднесуточные уровни ионизированного кальция, предсердного натрийуретического гормона, альдостерона и паратгормона оказались выше ($P_1 < 0,001$; $P_{2-4} < 0,05$), а уровень калия, напротив, су-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 192 29.10.2015 12:25:59
Process Black

Таблица 23.

Содержание гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у больных ГБ-I ст. в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
КР, нмоль/л	729 ± 85	562 ± 43	382 ± 62
	$P_{1,2}$ <0,05	$P_{2,3}$ <0,05	$P_{1,3}$ <0,001
А, пг/мл	125 ± 15,5	87 ± 10,7	97,6 ± 17
АРП, нг/мл × ч	1,11 ± 0,16	0,97 ± 0,24	11,4 ± 0,19
ПНГ, пг/мл	111,5 ± 13,4	132,2 ± 15,7	111,6 ± 9,9
ПГЕ2, пг/мл	90,2 ± 11,4	95,3 ± 12,9	89,1 ± 12,8
ПГJ, пг/мл	47,4 ± 11,2	45,9 ± 8,3	55,4 ± 8,8
ПТГ, нг/мл	0,33 ± 0,05	0,36 ± 0,5	0,23 ± 0,04
Са ++, ммоль/л	1,23 ± 0,02	1,17 ± 0,01	1,13 ± 0,01
	$P_{1,2}$ <0,01		$P_{1,3}$ <0,05
Na +, ммоль/л	140,1 ± 1,8	139,7 ± 1,0	136,9 ± 0,8
		$P_{2,3}$ <0,05	
K +, ммоль/л	4,12 ± 0,08	4,13 ± 0,12	3,99 ± 0,12

Обозначения: как в табл. 4.

щественно ниже (P < 0,001), чем у здоровых людей. При этом уровни секреции других гормонов и электролитов не имели достоверных различий со значениями в утренние часы и с величинами в группе здоровых людей (P > 0,05).

При изучении прессорных и депрессорных гуморальных веществ, содержащихся в плазме и сыворотке крови в другие периоды суток (табл. 23) выявлена отчетливая динамика секреции кортизола, характеризовавшаяся наиболее высоким уровнем в 8.00 ч., снижением по сравнению с утренними величинами в 16.00 ч. и минимальным содержанием данного гормона в 24.00 ч. (P < 0,001). Анализируя динамику содержания электролитов, установлено, что уровень ионизированного кальция был самым высоким в утренние часы, в 16.00 ч. он был минимальным, а в 24.00 ч. оставался ниже утренних показателей (P < 0,05). Уровень секреции натрия был максимальным в утренние часы, несколько снижался в 16.00 ч. и имел минимальные величины в вечернее время по сравнению с утренними и дневными показателями (P < 0,05). Суточной динамики других гормонов и электролитов не выявлено (P > 0,05). Следует отметить, что у больных ГБ-I ст.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 193 29.10.2015 12:26:00
Process Black

и у здоровых людей выявлена разнонаправленная динамика содержания паратгормона и ионизированного кальция в сыворотке крови (рис. 6). Так, в 16.00 ч. уровень Са++ в этих группах обследованных был минимальным, причем у лиц с ГБ-I ст. он и в 24.00 ч. оставался ниже утренних показателей. Уровень паратгормона в 16.00 ч. значительно повышался у больных ГБ-I ст. по сравнению с утренними величинами у здоровых людей. У больных гипертонической болезнью отмечалось некоторая тенденция к увеличению секреции паратгормона в 16.00 ч., однако статистически значимых различий нами не выявлено ($P > 0,05$).

Размах суточных колебаний уровня простагландина и ионов калия (табл. 16) оказался достоверно ниже, чем у здоровых людей ($P < 0,05$). Обращает на себя внимание, что наибольшим колебаниям были подвержены уровни секреции кортизола, ренина, альдостерона; а наименьшим — предсердный натрийуретический гормон и калий. Относительный размах уровня предсердного натрийуретического гормона и калия у больных ГБ-I ст. (табл. 17) был ниже, чем у здоровых людей ($P < 0,05$). Суточные колебания уровней других гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови существенно не отличались от величин, выявленных у здоровых лиц ($P > 0,05$).

Таким образом, у больных ГБ-I ст. выявлено повышение среднесуточного уровня альдостерона и снижение содержание калия в сыворотке крови, которое тем не менее не выходило за пределы физиологической нормы и, вероятно, было связано с гиперальдостеронемией. По-видимому, увеличение секреции альдостерона и некоторое снижение уровня калия способствует развитию и становлению ГБ-I ст. Среднесуточный уровень ионизированного кальция в группе больных ГБ-I ст. оказался выше, чем в контрольной группе, повышенным так же оказался уровень секреции паратгормона. Вместе с тем, содержание кальция ни у одного из больных не превышало пределов физиологической нормы. Такая перестройка гормональной регуляции у лиц с ГБ-I ст., очевидно, является компенсаторной реакцией организма на повышение АД, поскольку внеклеточный кальций и паратгормон обладают умеренным депрессорным эффектом. Как видно, компенсаторно повышается и среднесуточный уровень предсердного натрийуретического гормона у больных ГБ-I ст., который обладает гипотензивным эффектом путем стимуляции натрийуреза и прямого сосудорасширяющего действия на гладкую мускулатуру сосудов.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 194 29.10.2015 12:26:00
Process Black

Снижение уровня суточных колебаний секреции ПНГ, ПГJ и калия у лиц с ГБ-I ст., видимо, может свидетельствовать о неадекватной реакции данного звена нейрогуморальной регуляторной системы на изменения гемодинамики в течение суток в данной группе больных.

8.3. Взаимосвязь гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда с функциональным состоянием нейрогуморальной регуляторной системы

При анализе колебаний исследованных показателей в течение суток у больных ГБ-I ст. установлено, что наибольшая колеблемость была свойственна ударному и сердечному индексам, удельному периферическому сопротивлению, уровням кортизола, альдостерона, предсердному натрийуретическому гормону и активности ренина плазмы, тогда как величина артериального давления и уровень электролитов в сыворотке крови не были подвержены значительным колебаниям в течение суток.

Учитывая значительную колеблемость ряда гемодинамических показателей и показателей нейрогуморальной регуляторной системы у больных ГБ-I ст., а также тот факт, что у различных больных наблюдались как нормальные, так и выходящие за пределы нормы величины активности ряда звеньев гуморальных показателей, была изучена взаимосвязь между гемодинамикой, уровнем гормонов и электролитов в крови, для чего использованы методы корреляционного, кластерного анализа и шаговой регрессии.

В 8.00 ч. у больных ГБ-I ст. выявлены взаимосвязи выразившиеся следующими уравнениями регрессии:

СИ =0,52 + 0,013 ПНГ ($P < 0,007$)
УИ = 27,5 — 12,2 АРП + 0,15 ПНГ ($P < 0,005$)
ОВЖ = 0,47 + 0,006 ПНГ ($P < 0,003$)
УПС = 13,7 + 20,6 АРП ($P < 0,04$)
СРД(ЛА) = 13,7 + 0,04 А ($P < 0,02$)
СД(ЛА) = 56,4 — 0,15 $ПГЕ_2$ ($P < 0,04$)

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 195 29.10.2015 12:26:00
Process Black

В 16.00 ч. у больных ГБ-I ст. установлены следующие связи между гемодинамическими и гуморальными показателями:

СИ =2,76 — 0,016 ПГJ (P < 0,002)
УИ = 39,6 — 0,2 ПГJ (P < 0,03)
УПС = 23,5 + 0,14 ПГJ (P < 0,02)
СРД(ЛА) = 34,4 — 0,07 ПНГ (P < 0,04)

В 24.00 ч. у больных ГБ-I ст. взаимосвязь между состоянием сердечно-сосудистой и эндокринной системы выглядела следующим образом:

УПС = 17,5 + 0,46 ПГJ (P < 0,02)
ОВЖ = 0,25 + 0,003 ПНГ (P < 0,002)
СИ =2,8 — 0,015 ПГJ (P < 0,03)

Во всех временных интервалах исследования в группе больных ГБ-I ст. знаки перед показателями в уравнениях регрессии совпадают со знаками парных корреляций между признаками.

Следовательно, можно полагать, что у больных ГБ-I ст. взаимосвязь между гемодинамическими и гуморальными показателями неодинакова в различное время суток.

Так в 8.00 ч. отмечалась положительная связь между ударным, сердечным индексами и секрецией предсердного натрийуретического гормона, прямая зависимость между артериальным давлением, удельным периферическим сопротивлением и активностью различных звеньев ренин-альдостероновой системы. Отрицательная связь установлена между давлением в легочной артерии и уровнем $ПГЕ_2$.

Согласно данным кластерного и корреляционного анализа, представленных на рис. 10 выявлена также отрицательная взаимосвязь между удельным периферическим сопротивлением, индексом упругости артерий и уровнем депрессорного простагландина $Е_2$.

В 16.00 ч. появилась отчетливая положительная связь между УПС и уровнем ПГJ и обратная зависимость между УПС, давлением в легочной артерии и содержанием предсердного натрийуретического гормона в плазме крови (рис. 11). Уровень ПНГ положительно коррелировал с объемом внеклеточной жидкости.

В 24.00 взаимосвязи удельного периферического сопротивления с секрецией ПГJ и уровень предсердного натрийуретического гормона с объемом внеклеточной жидкости сохранялись (рис. 12). Альдостерон в вечернее время был положительно связан с удельным периферическим сопротивлением и отрицательно взаимосвязан с ОВЖ и показателями центральной гемодинамики.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 196 29.10.2015 12:26:01
Process Black

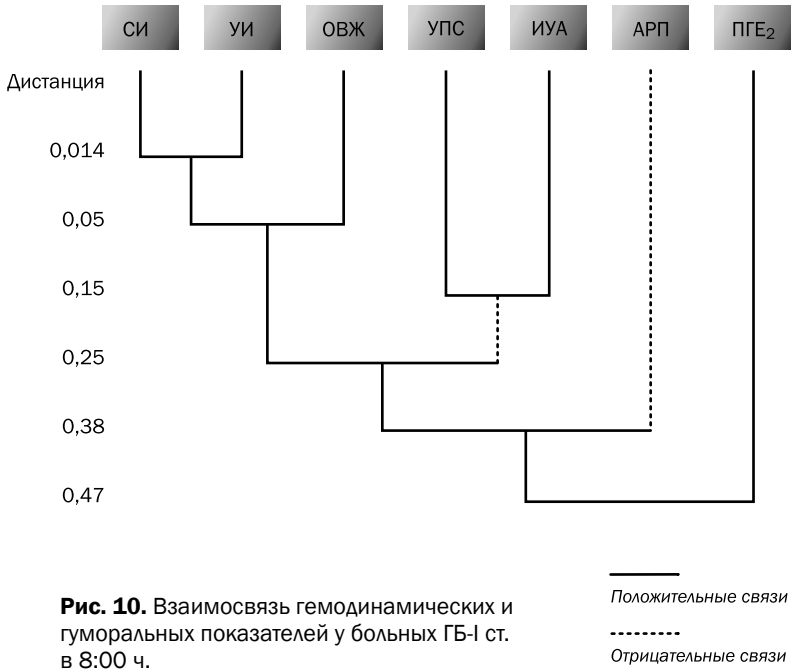


Рис. 10. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ГБ-I ст. в 8:00 ч.

Анализируя полученные результаты следует отметить, что у лиц с гипертонической болезнью I стадии среднесуточные величины удельного периферического сопротивления оказались умеренно повышенными, а ударный и сердечный индексы не отличались от показателей у здоровых людей в контрольной группе. Можно полагать, что гипертензивные реакции в этой группе больных обусловлены в основном увеличением удельного периферического сопротивления, однако нельзя исключить роли — увеличения сердечного выброса у некоторых больных.

Повышение среднесуточного уровня мощности левого желудочка у лиц с ГБ-I ст. объясняется, вероятно, переносом значительного количества крови на фоне увеличенной нагрузки давлением на левый желудочек. У больных ГБ-I ст. выявлено повышение среднесуточного уровня альдостерона и снижение содержания калия в сыворотке крови, которое не выходило за пределы физиологической нормы, и, как видно, было связано с гиперальдостеронемией. Уве-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 197 29.10.2015 12:26:01
Process Black

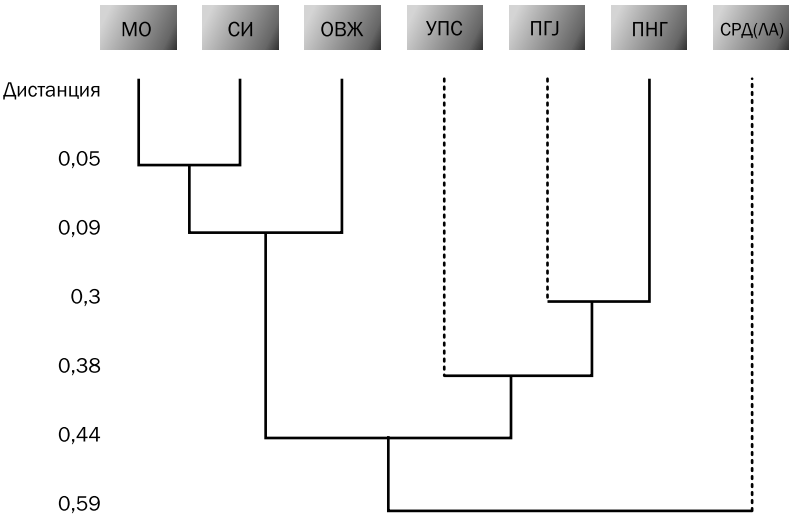


Рис. 11. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ГБ-I ст. в 16:00 ч.

личение содержания альдостерона в плазме крови и в суточной моче у лиц с гипертонической болезнью наблюдалось рядом исследователей. Известно, что альдостерон способствует повышению артериального давления как за счет задержки в организме натрия и воды, так и за счет прямого действия на сосудистую стенку. Напротив, калий в физиологических концентрациях оказывает умеренное депрессорное действие. Очевидно, увеличение секреции альдостерона и некоторое снижение уровня калия способствует развитию гипертонической болезни.

Среднесуточный уровень ионизированного кальция у больных ГБ-I ст. оказался выше, чем в контрольной группе. Секреция паратгормона была также повышенной. Вместе с тем, содержание кальция у больных ГБ-I ст. не превышало нормальных величин. Эти данные согласуются с результатами исследования В.В. Коломиец и К.А. Меерзон, которые выявили наличие нормокальциемического гиперпаратиреоза у больных артериальной гипертензией. Такая перестрой-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 198 29.10.2015 12:26:01
Process Black

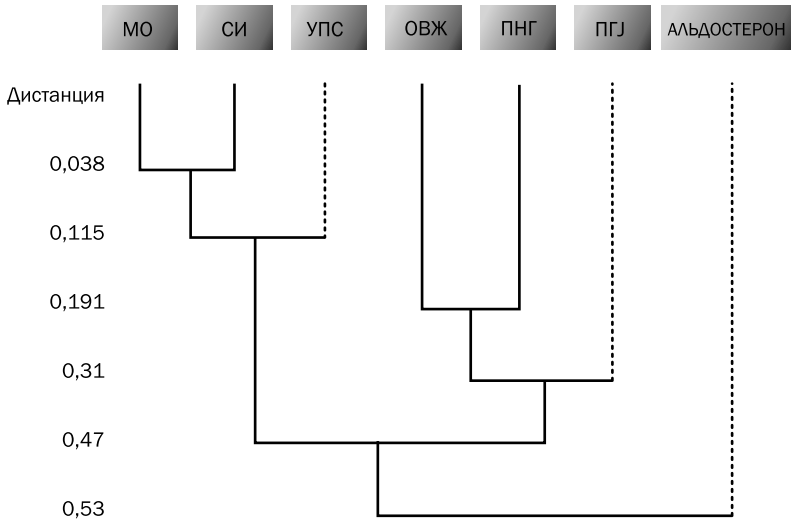


Рис. 12. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ГБ-I ст. в 24:00 ч.

ка гормональной регуляции у лиц с ГБ-I ст. надо полагать, является компенсаторной реакцией организма на повышение уровня АД. Поскольку внеклеточный кальций и паратгормон обладают умеренным депрессорным эффектом. При изучении суточной динамики исследуемых показателей установлено, что у больных ГБ-I ст. и у здоровых людей артериальное давление в дневные и вечерние часы было выше, чем в 8.00 ч. Обращает на себя тот факт, что у больных ГБ-I ст. и в контрольной группе в 16.00 ч. существенно снижался уровень ионизированного кальция, причем его содержание и в 24.00 ч. в сыворотке крови больных ГБ-I ст. было значительно ниже, чем в утренние часы. Секреция паратгормона у здоровых людей возрастала в 16.00 ч., а у больных ГБ-I ст. не изменялась по сравнению с показателями в 8.00 ч.

По-видимому, снижение содержания ионизированного кальция в крови больных ГБ-I ст. и здоровых людей в дневные и вечерние часы способствует повышению у них артериального давления в это

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 199 29.10.2015 12:26:02
Process Black

время. Кроме того, монотонная секреция паратгормона у лиц с ГБ может играть определенную роль в возникновении у них гипертензивных реакций в 16.00 ч. и 24.00 ч. У больных ГБ-I ст. и у здоровых людей выявлена отчетливая суточная динамика секреции кортизола, что согласуется с многочисленными данными литературы. При изучении взаимосвязи гемодинамики и показателями нейрогуморальной регуляторной системы установлено, что в 8.00 ч. и 24.00 ч. у больных ГБ-I ст. уровень предсердного натрийуретического гормона был положительно связан с объемом внеклеточной жидкости, а в 8.00 ч. и с сердечным и ударным индексами. Положительная связь УИ, СИ, ОВЖ и содержанием ПНГ объясняется, вероятно, тем, что нагрузка объемом является стимулятором секреции предсердного натрийуретического гормона. Также, у больных ГБI ст. в 16.00 ч. и 24.00 ч. установлена отчетливая положительная связь между удельным периферическим сопротивлением и уровнем ПГJ, а также обратная зависимость секреции ПГJ (6-кето-престагландина F_1) с сердечным и ударным индексами. ПГJ является депрессорным простагландином, однако из литературы известно, что гипотензивный эффект на системный кровоток оказывают лишь высокие фармакологические дозы простациклина и его синтетических аналогов. В настоящее время считается доказанным, что секреция простациклина стимулируется норадреналином, причем гемодинамические реакции в этих условиях определяются норадреналинемией. Можно полагать, что уровень ПГJ в венозной крови является маркером норадреналинемии и активности симпатической нервной системы.

У больных ГБ-I ст. установлено снижение суточной колеблемости показателей сократительной способности и энергетики миокарда обоих желудочков сердца, уровня предсердного натрийуретического гормона, простагландина 6-кето F_1 (ПГJ) и калия. Это, видимо, может свидетельствовать о десинхронозе в работе сердца и инкреторной функции предсердий у данного контингента больных.

Таким образом, в утренние часы артериальное давление у больных ГБ-I ст. в значительной мере определяется функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой, депрессорной гуморальной регуляторной и простагландиновой системами, а в дневные и вечерние часы — активностью симпатической нервной системы, маркером которой может служить уровень ПГJ в плазме крови.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 200 29.10.2015 12:26:02
Process Black

ГЛАВА 9.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ГБ-II СТ. В РАЗЛИЧНОЕ ВРЕМЯ СУТОК

9.1. Гемодинамика, сократительная способность и энергетика миокарда

Данные о показателях гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда у больных ГБ-II ст. в различное время суток представлены в табл. 2, 3, 5–8, 10, 11, 24, 25 и на рис. 1, 2, 5.

В утренние часы (табл. 2, 7) систолическое, диастолическое, среднее гемодинамическое артериальное давление, среднее давление в легочной артерии ($P < 0,01$), удельное периферическое сопротивление ($P < 0,001$) и мощность левого желудочка ($P < 0,05$) были достоверно выше, а ударный объем и ударный индекс, напротив, ниже, чем в группе здоровых людей ($P < 0,05$). При этом, другие показатели не имели существенных различий с величинами, полученными у здоровых лиц в 8.00 ч. ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 201 29.10.2015 12:26:02
Process Black

При изучении среднесуточных показателей (табл. 3) установлено, что уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления, удельного периферического сопротивления и среднего давления в легочной артерии были существенно увеличены по сравнению с величинами в контрольной группе ($P < 0,001$). Вместе с тем, ударный и сердечный индексы ($P < 0,001$), ударный и минутный объемы ($P_1 < 0,01$; $P_2 < 0,05$) оказались значительно снижены у больных ГБ-II ст. в сравнении с показателями у здоровых людей. Что касается других среднесуточных показателей гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда (табл. 8, рис. 1, 2), то они не претерпевали достоверных различий со значениями в утренние часы и с группой здоровый людей в контрольной группе ($P > 0,05$).

Изучая динамику сердечно-сосудистой системы в другие периоды суток (табл. 24, 25, рис. 5) установлено, что лишь систолическое артериальное давление в 16.00 ч. и 24.00 ч. достоверно повышалось по сравнению с утренними показателями ($P < 0,05$). Другие же звенья сердечно-сосудистой системы не имели значительных изменений в течение суток ($P > 0,05$).

Размах суточных колебаний показателей ударного и сердечного индексов, мощности правого желудочка сердца (табл. 5, 10) оказались ниже ($P_1 < 0,001$; $P_{2-3} < 0,05$), а размахи суточных колебаний показателей систолического артериального давления и удельного периферического сопротивления, напротив, достоверно выше чем у здоровых людей ($P < 0,05$). Наибольшим колебаниям были подвержены удельное периферическое сопротивление, среднее, систолическое давление в легочной артерии и мощность правого желудочка сердца, а наименьшим - систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление и работа правого желудочка. Относительный размах мощности обоих желудочков сердца и работы правого желудочка (табл. 6, 11) был ниже, чем у здоровых людей ($P < 0,05$).

Другие показатели размаха суточных колебаний и относительного размаха гемодинамики, сократительной способности, энергетики миокарда в течение суток не отличались от величин, выявленных у здоровых лиц ($P > 0,05$).

Итак, анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных ГБ-II ст. в различное время суток свидетельствует о том, что у лиц с ГБ-II ст. артериальная гипертензия была обу-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 202 29.10.2015 12:26:02
Process Black

Таблица 24.

Показатели гемодинамики у больных ГБ-II ст. в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
АДс, мм рт.ст.	146,1 ± 4,2	160,5 ± 5,1	158,8 ± 48
	$P_{1,2}$ <0,05		
АДд, мм рт.ст.	95,1 ± 2,9	100,7 ± 3,2	98,9 ± 2,5
АДср, мм рт.ст.	112,1 ± 3,2	120,6 ± 3,5	118,8 ± 3,2
УО, мл.	46,3 ± 6,8	40,5 ± 3,7	41,5 ± 4,9
МО, л × мин	3,08 ± 0,51	2,99 ± 0,32	2,79 ± 0,35
УИ, мл/м^2	1,64 ± 0,28	1,64 ± 0,17	1,48 ± 0,19
СИ, л × мин/м^2	24,4 ± 3,8	21,3 ± 1,9	21,4 ± 2,6
УПС, ед	56,2 ± 5,6	59,6 ± 6,9	68,6 ± 7,3
СРД (ЛА), мм рт.ст	28,9 ± 1,6	28,4 ± 2,4	25,0 ± 1,1
СД (ЛА), мм рт.ст	40,8 ± 2,3	47,2 ± 3,0	46,4 ± 3,4

Обозначения: как в табл. 4.

Таблица 25.

Показатель сократительной способности и энергетики миокарда у больных ГБ-II ст в различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
А (ЛЖ), дж/л	1,62 ± 0,08	1,65 ± 0,08	1,58 ± 0,09
А (ПЖ), дж/л	0,67 ± 0,04	0,71 ± 0,06	0,68 ± 0,04
W (ЛЖ), вт	109,0 ± 6,0	107,7 ± 7,1	100,7 ± 6,5
W (ПЖ), вт	45,2 ± 2,9	41,8 ± 1,8	43,2 ± 2,8

Обозначения: как в табл. 4.

словлена значительным увеличением периферического сосудистого сопротивления, тогда как ударный и сердечный индекс в этой группе больных были снижены. Среди больных ГБ-II ст. в основном были лица с гипокинетическим и эукинетическим типами кровообращения. Следует полагать, что гипертензивные реакции у больных ГБ-II ст. обусловлены в основном, увеличением удельного периферического сопротивления. Снижение суточных колебаний показателей мощности обоих желудочков и работы правого сердца, по-видимому мо-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 203 29.10.2015 12:26:03
Process Black

жет свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей миокарда к измененяющимся условиям гемодинамики, что наряду с дезадаптацией нейрогуморальной регуляторной системы может иметь значение в стабилизации и прогрессировании патологических гемодинамических сдвигов у больных ГБ-II ст.

9.2. Нейрогуморальная регуляторная система

Результаты исследований гормонов и электролитов у больных ГБ-II ст. в различное время суток представлены в табл. 12, 14, 16, 17, 26 и на рис. 4, 6.

В утренние часы (табл. 12) уровень ионизированного кальция и парагормона был повышен ($P_1 < 0,01$; $P_2 < 0,05$), а содержание простагландина E_2 в плазме крови, напротив, достоверно снижено ($P < 0,05$). Что касается секреции других гормонов и уровней электролитов в сыворотке крови, то они существенно не отличались от показателей в контрольной группе в утренние часы ($P > 0,05$).

При исследовании среднесуточных уровней гормонов и электролитов (табл. 14, рис. 4) выявлено значительное снижение секреции кортизола по сравнению со значениями в утренние часы ($P < 0,01$). Среднесуточные уровни ионизированного кальция, парагормона, предсердного натрийуретического гормона ($P < 0,001$) и альдостерона ($P < 0,01$) оказались выше, чем у здоровых людей. Напротив, среднесуточные уровни кальция и простагландина E_2 оказались ниже, чем в контрольной группе ($P_1 < 0,01$; $P_2 < 0,05$). При этом, секреция других гормонов и электролитов не претерпевала достоверных различий со значениями в утренние часы и с величинами в группе здоровых лиц ($P > 0,05$).

При изучении нейрогуморальной регуляторной системы в другие периоды суток (табл. 26) выявлена отчетливая суточная динамика секреции кортизола. Наиболее высокий его уровень был в 8.00 ч., затем секреция гормона снижалась к 16.00 ч. по сравнению с утренними величинами, а в 24.00 ч. содержание данного гормона в плазме крови было минимальным ($P < 0,001$). Кроме того, в утренние часы определялся наиболее высокий уровень альдосте-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 204 29.10.2015 12:26:03
Process Black

Таблица 26.

Содержание гормонов в плазме и электролитов в сыворотке крови у больных ГБ-II ст различное время суток (M ± m)

Показатель	8.00	16.00	24.00
	1	2	3
КР, нмоль/л	713 ± 53	504 ± 44	313 ± 37
	$P_{1,2}$ <0,05	$P_{2,3}$ <0,001	$P_{1,3}$ <0,001
А, пг/мл	129,6 ± 13,4	88,1 ± 12,3	89,5 ± 12,4
	$P_{1,2}$ <0,05		$P_{1,3}$ <0,05
АРП, нг/мл × ч	1,1 ± 0,39	1,02 ± 0,32	0,97 ± 0,25
ПНГ, пг/мл	135,4 ± 22,2	154,4 ± 26,3	134,4 ± 10,8
ПГЕ2, пг/мл	77,1 ± 9,5	71,7 ± 8,8	71,3 ± 6,8
ПГJ, пг/мл	40,2 ± 5,2	47,9 ± 6,3	54,5 ± 8,8
ПТГ, нг/мл	0,36 ± 0,04	0,43 ± 0,08	0,40 ± 0,04
Са ++, ммоль/л	1,20 ± 0,02	1,15 ± 0,01	1,19 ± 0,03
	$P_{1,2}$ <0,05		
Na +, ммоль/л	137,0 ± 0,9	138,2 ± 0,8	137,2 ± 0,7
K +, ммоль/л	4,33 ± 0,13	4,06 ± 0,08	4,20 ± 0,11

Обозначения: как в табл. 4.

рона, причем различия с показателями, выявленными в дневные и вечерние часы были статистически значимы (P < 0,05). У больных ГБ-II и у здоровых людей выявлена разнонаправленная динамика содержания паратгормона и ионизированного кальция в сыворотке крови (рис. 6). В 16.00 ч. уровень кальция в этих группах обследованных был минимальным. Уровень паратгормона в дневные часы у здоровых лиц достоверно повышался по сравнению с показателями в 8.00 ч. (P < 0,05), а у больных ГБ-II ст. отмечалась лишь некоторая тенденция к его увеличению в 16.00 ч., однако статистически значимых различий с утренними показателями выявить не удалось (P > 0,05). Достоверной суточной динамики других показателей прессорной и депрессорной нейрогуморальной регуляторной системы не выявлено (P > 0,05).

Размах суточных колебаний уровня простагландина E_2 (табл. 16) оказался достоверно ниже, чем у здоровых людей в контрольной группе (P < 0,05). Обращает на себя внимание, что наибольшим колебаниям были подвержены уровни секреции ренина, кортизола, альдостерона, простагландина J, а наименьшим — предсердный на-

трийуретический гормон и калий. Относительный размах секреции кортизола и предсердного натрийуретического гормона (табл. 17) был ниже ($P < 0,05$), а депрессорного простагландина J, напротив, выше ($P < 0,05$), улиц с ГБ-II ст. по сравнению с показателями у здоровых людей. Другие показатели размаха суточных колебаний и относительного размаха уровней гормонов и электролитов в крови в течение суток достоверно не отличались от величин, выявленных в группе здоровых лиц ($P > 0,05$).

Следовательно, у больных ГБ-II ст. выявлено повышение среднесуточного уровня альдостерона и снижение содержания калия в сыворотке крови, что вероятно, связано с гипоальдостеронемией. Вместе с тем, уровень калия не выходил за пределы физиологической нормы. По-видимому, некоторое снижение уровня калия и увеличение секреции альдостерона у больных ГБ-II ст. способствует развитию и стабилизации у них гипертензии. Кроме того, у лиц с ГБ-II ст. установлено снижение среднесуточного уровня $ПГЕ_2$ обладающего депрессорным эффектом. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение секреции $ПГЕ_2$ является одним из факторов, поддерживающих артериальную гипертензию у лиц с ГБ-II ст. Среднесуточные уровни ионизированного кальция и паратгормона у больных ГБ-II ст. оказались ниже, чем в контрольной группе. Однако, содержание кальция ни у одного из больных не превышало нормальных физиологических величин. Такая перестройка гормональной регуляции у лиц с артериальными гипертензиями является, надо полагать, компенсаторной реакцией организма на повышение АД, так как внеклеточный кальций и паратгормон обладают умеренным депрессорным эффектом. К компенсаторным реакциям, вероятно, следует также отнести и повышение среднесуточного уровня предсердного натрийуретического гормона у больных ГБ-II ст., который оказывает гипотензивное действие путем стимуляции натрийуреза и прямого депрессорного эффекта на гладкую мускулатуру сосудов.

Снижение суточных колебаний уровней $ПГЕ_2$, кортизола и ПНГ, а также увеличение колеблемости в течение суток секреции ПГJ у лиц с ГБ-II ст., видимо, свидетельствует об инертности у них ряда звеньев нейрогуморальной системы и о лабильности депрессорной простагландиновой системы, что может иметь определенное значение в патогенезе ГБ.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 206 29.10.2015 12:26:04
Process Black

9.3. Взаимосвязь гемодинамики, сократительной способности и энергетики миокарда с функциональным состоянием нейрогуморальной регуляторной системы

Анализ суточных колебаний изучаемых показателей у больных ГБ-II ст. позволил установить, что наибольшая колеблемость была свойственна ударному и сердечному индексам, удельному периферическому сопротивлению, уровням кортизола, альдостерона, предсердного натрийуретического гормона и активности ренина плазмы. Величина же артериального давления и уровня электролитов в сыворотке крови не были подвержены значительным колебаниям в течение суток. В связи с этим была изучена взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей, для чего были использованы методы корреляционного и регрессионного анализов.

У больных ГБ-II ст. в 8.00 ч. эта взаимосвязь выражалась следующими уравнениями регрессии:

АДд = 107,4 — 0,16 ПГЕ2 (P < 0,03)
ЧСС = 58 + 0,27 ПГJ (P < 0,005)
УИ = -77,0 + 84,6 Са ++ (P < 0,04)
УИ = 13,6 + 0,08 ПНГ (P < 0,05)
А(ЛЖ) = 1,36 + 0,002 ПНГ (P < 0,03)
СРД(ЛА) = 26,3 + 2,1 АРП (P < 0,03)

В 16.00 ч. у больных ГБ-II ст. установлены следующие связи между гемодинамическими и гуморальными показателями:

ЧСС = 64 + 0,19 ПГJ (P < 0,04)
А(ЛЖ) = 1,51 + 0,13 АРП (P < 0,02)
W(ЛЖ) = 79,3+ 0,18 ПНГ (P < 0,002)
СРД (ЛА) = 59,3 — 0,08 ПНГ (P < 0,002)

В 24.00 ч. взаимосвязь между состоянием сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной системы выглядела следующим образом:

СИ = -0,38 + 0,014 ПНГ (P < 0,0002)
УИ = -4,0 + 0,19 ПНГ (P < 0,0003)
ОВЖ = 0,58 + 0,003 ПНГ (P < 0,03)

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 207 29.10.2015 12:26:04
Process Black

$$УНС = 147{,}9 — 0{,}09\ K^{+} — 0{,}38\ ПНГ \qquad (P < 0{,}001)$$
$$А(ЛЖ) = 1{,}24 + 0{,}002\ А \qquad (P < 0{,}03)$$
$$W(ЛЖ) = 89{,}2 + 11{,}8\ АРП \qquad (P < 0{,}05)$$

Установлено, что взаимосвязь между гиподинамическими и гуморальными показателями у больных ГБ-II ст. была неодинакова в различное время суток.

Так, в 8.00 ч. (рис. 13) у больных ГБ-II ст. выявлена положительная связь ударного индекса и работа левого желудочка с секрецией предсердного натрийуретического гормона и прямая зависимость между показателями артериального давления в малом кругу кровообращения и активностью ренина плазмы. Кроме того, у больных ГБ-II ст. определяется положительная связь частоты сердечных сокращений и уровня 6-кето- простагландина F_1 (ПГJ), а также между величиной ударного индекса и уровнем ионизированного кальция. В этой группе больных выявлена обратная зависимость между давлением в большом круге кровообращения и секреции $ПГЕ_2$ ($P < 0{,}03$).

В 16.00 ч. выявлена отрицательная связь между давлением в малом круге кровообращения и уровнем предсердного натрийуретического гормона ($P < 0{,}002$). Содержание 6-кето-простагландина F_1(ПГJ) было положительно связано только с частотой сердечных сокращений, а работа и мощность левого желудочка оказались положительно связаны соответственно с активностью ренина плазмы и уровнем предсердного натрийуретического гормона (рис. 14).

В 24.00 ч. у лиц с ГБ-II ст. определялась положительная связь

ударного и сердечного индексов, объема внеклеточной жидкости с секрецией предсердного натрийуретического гормона, а также обратная зависимость между уровнем предсердного натрийуретического гормона и удельным периферическим сопротивлением ($P < 0{,}001$). Кроме того, работа и мощность левого желудочка были положительно связаны с показателями ренин-альдостероновой системы (рис. 15).

Таким образом, в 8.00 ч. у больных ГБ-II ст. выявлена отрицательная связь между АДд и секрецией $ПГЕ_2$. На протяжении суток у лиц с ГБ-II ст. выявилась положительная взаимосвязь артериального давления, работы и мощности левого желудочка с функциональной активностью ренин-альдостероновой системы. В отличие от больных ГБ-I ст. у лиц с ГБ-II ст. не наблюдалось существенной взаимосвязи гемодинамических показателей и уровня ПГJ. Очевидно, что стабилизация гипертензии у больных гипертонической болезнью

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 208 29.10.2015 12:26:04
Process Black

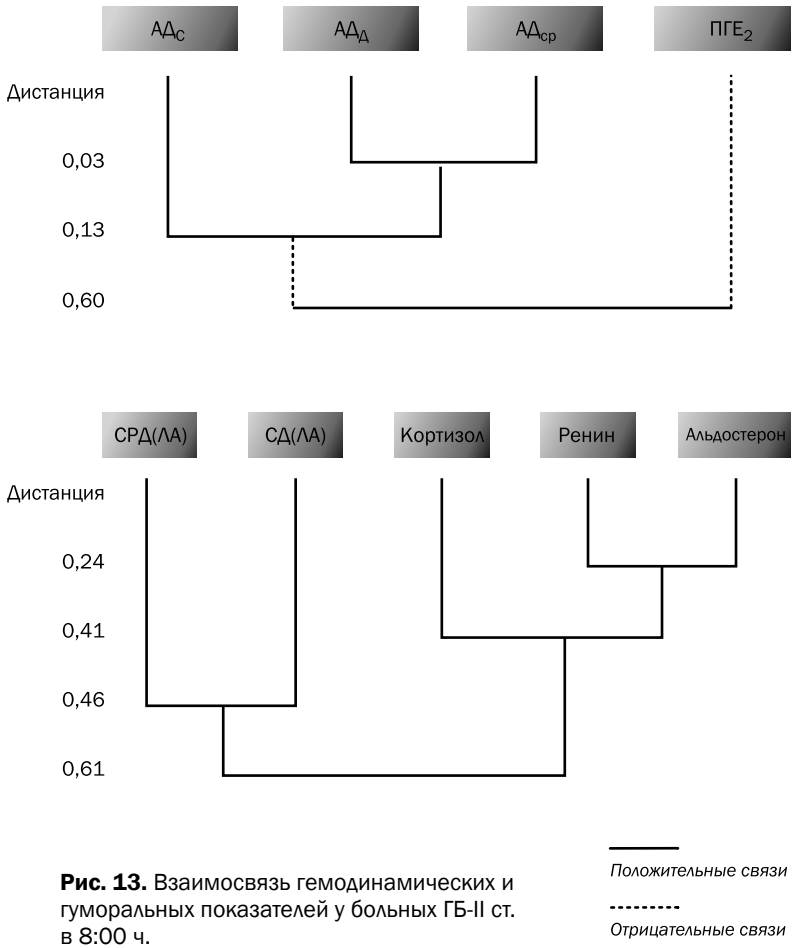


Рис. 13. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ГБ-II ст. в 8:00 ч.

II стадии, обусловлена, в основном истощением секреции $ПГЕ_2$, что сказывается в большой мере в утренние часы, и функциональным состоянием системы ренин-альдостерон.

Анализ результатов проведенных исследований позволил установить, что у лиц с гипертонической болезнью II стадии артериальная гипертония была обусловлена значительным увеличением удельного периферического сосудистого сопротивления, тогда как ударный и сердечный индексы в этой группе больных были снижены.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 209 29.10.2015 12:26:04
Process Black

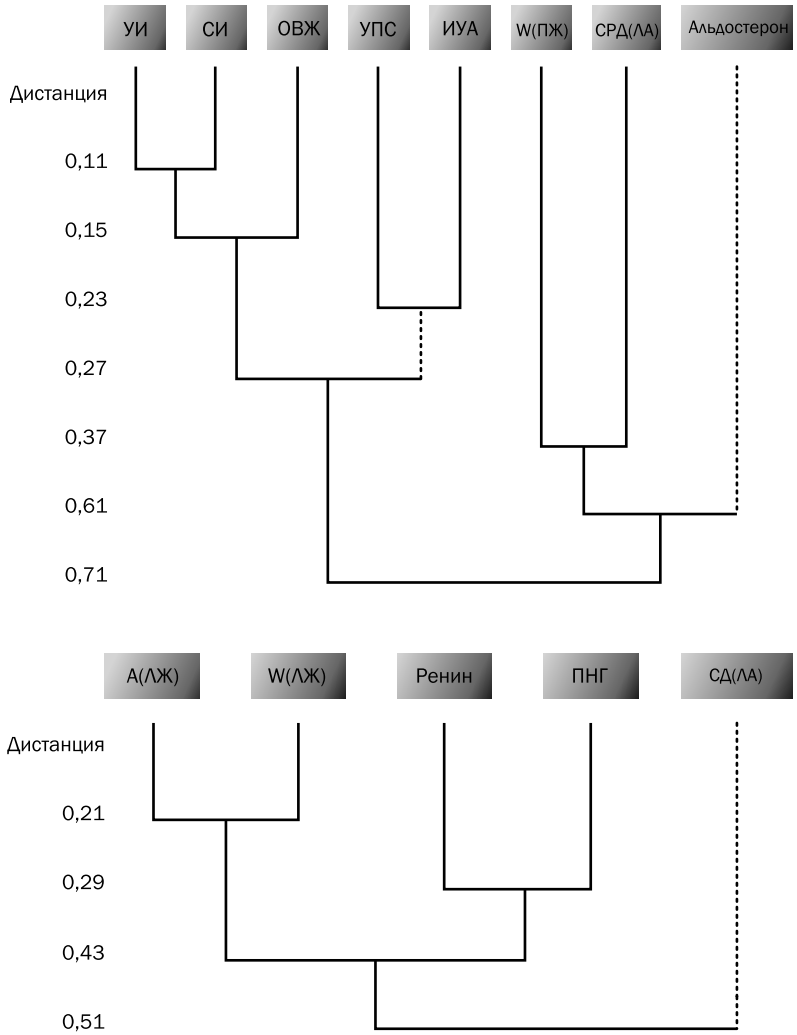


Рис. 14. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ГБ-II ст. в 16:00 ч.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 210 29.10.2015 12:26:05
Process Black

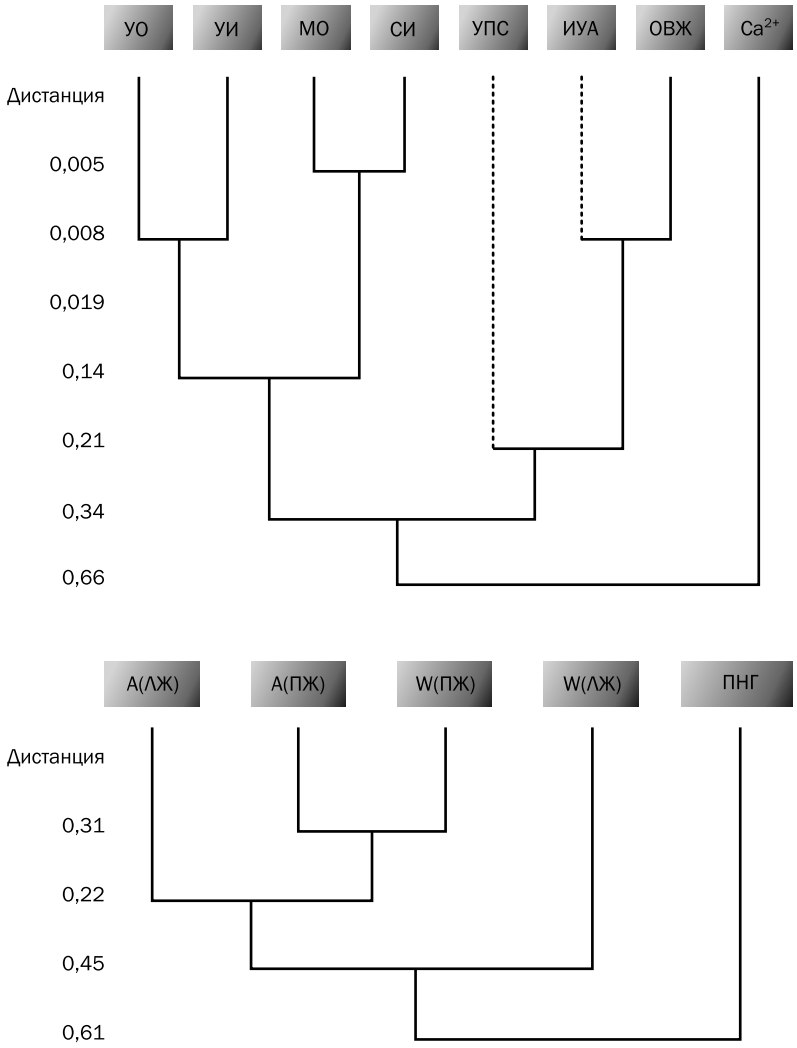


Рис. 14а. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ГБ-II ст. в 16:00 ч.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 211 29.10.2015 12:26:05
Process Black

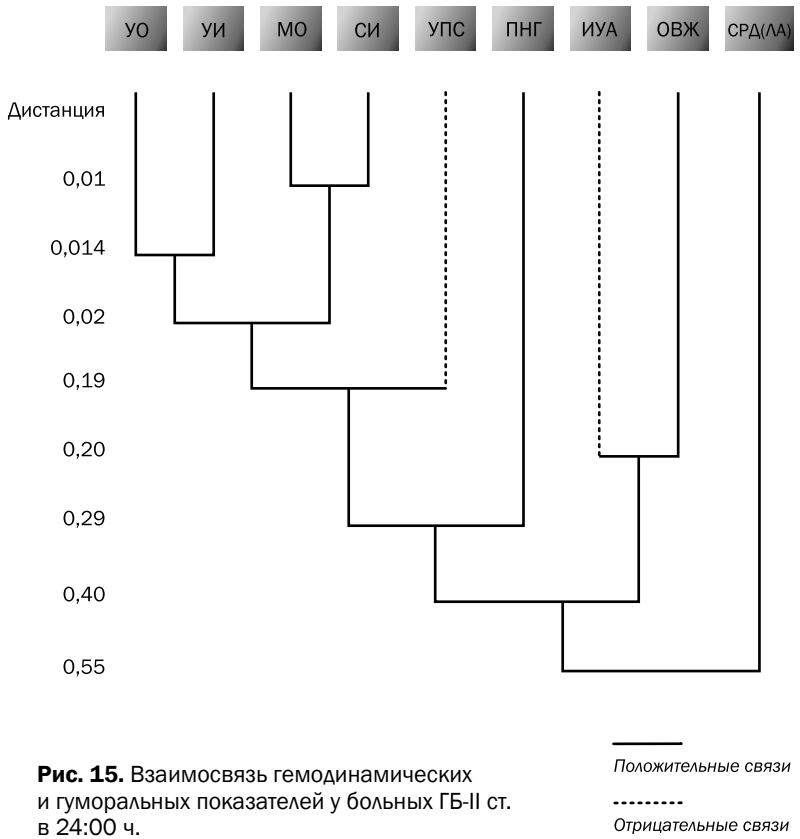


Рис. 15. Взаимосвязь гемодинамических и гуморальных показателей у больных ГБ-II ст. в 24:00 ч.

По-видимому, гипертензивные реакции в группе больных ГБ-II ст. обусловлены в основном увеличением удельного периферического сопротивления. У больных ГБ-II ст. выявлено повышение среднесуточного уровня альдостерона и отмечено снижение калия в сыворотки крови. Известно, что калий в физиологических концентрациях оказывает умеренный депрессорный эффект, а альдостерон способствует повышению артериального давления. Вероятно, увеличение секреции альдостерона и некоторое снижение уровня калия у больных ГБ-II ст. способствует развитию гипертонической болезни. У лиц с ГБ-II ст. установлено снижение среднесуточного уров-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 212 29.10.2015 12:26:05
Process Black

ня $ПГЕ_2$. Уменьшение суточной экскреции $ПГЕ_2$ с мочой у больных гипертонической болезнью выявлено рядом исследователей. Работами В. Воциаль и соавт. (1988), Л.М. Ена, А.И. Негере (1985) установлено снижение уровня $ПГЕ_2$ в плазме крови у больных с эссенциальной гипертензией. Работами Х.М. Маркова (1987), T. Ishimitsu и соавт. (1988) продемонстрировано, что у крыс со спонтанной гипертонией снижается синтез депрессорных простагландинов в сосудистой стенке. Авторы полагают, что угнетение депрессорной простагландиновой системы играет важную роль в поддержании высокого АД у людей, страдающих артериальными гипертензией. Полученные данные собственных исследований свидетельствует о том, что снижение секреции $ПГЕ_2$ является одним из факторов, поддерживающих артериальную гипертонию у лиц ГБ-II ст. Среднесуточный уровень кальция и паратгормона у больных ГБ-II ст. оказался выше, чем в контрольной группе, но уровень кальция не превышал нормальных показателей. Известно, что внеклеточный кальций и паратгормон обладает незначительным депрессорным эффектом, поэтому нормокальциемический гиперпаратиреоз у больных ГБ-II ст. можно оценить как компенсаторную реакцию на повышение АД, что согласуется с данными ряда исследователей. Установлено, что у больных ГБ-II ст. и у здоровых людей артериальное давление в дневное и вечернее время было ниже, чем в утренние часы. У больных ГБ-II ст. и в контрольной группе в 16.00 ч. существенно снижался уровень ионизированного кальция, а секреция паратгормона у здоровых лиц возрастала в это же время, а у больных ГБ-II ст. не изменялась по сравнению с показателями в 8.00 ч. Видимо, снижение содержания ионизированного кальция в крови и монотонная секреция ПТГ у больных ГБ-II ст. в дневные и вечерние часы способствует повышению у них АД в это время. У больных ГБ-II ст. выявлена отчетливая суточная динамика секреции кортизола, причем наиболее высокий его уровень приходится на утренние часы, а минимальный — на вечерне-ночной период. К компенсаторным реакциям, надо полагать, следует отнести повышение среднесуточного уровня предсердного натрийуретического гормона у больных ГБ-II ст., который оказывает гипотензивное действие путем стимуляции натрийуреза и прямого депрессорного эффекта на гладкую мускулатуру сосудов. Увеличение секреции предсердного натрийуретического гормона при артериальных гипертензиях различного генеза выявлено в целом ряде исследований.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 213 29.10.2015 12:26:05
Process Black

У больных ГБ-II ст. так же, как и у больных ГБ-I ст., в различное время суток определилась взаимосвязь между уровнем предсердного натрийуретического гормона и ударным, сердечным индексами, а также давлением в легочной артерии. В утренние часы у больных ГБ-II ст. выявлена отрицательная связь между АД и секрецией $ПГЕ_2$. В течение суток у лиц с ГБ-II ст. определялась положительная взаимосвязь артериального давления, работы и мощности левого желудочка с функциональной активностью ренин-альдостероновой системы. У лиц с ГБ-II ст. в отличии от больных ГБ-I ст. не наблюдалось существенной взаимосвязи гемодинамических показателей и уровнем ПГJ.

У больных ГБ-II ст. установлено снижение суточной колеблемости сократительной способности и энергетики миокарда обоих желудочков сердца и секреции предсердного натрийуретического гормона, $ПГЕ_2$ и кортизола, а также увеличение суточных колебаний уровня ПГJ. Полученные факты, вероятно, свидетельствуют о снижении адаптационных возможностей сердечной мышцы у лиц с ГБ-II ст., а также о десинхронозе секреции вазоактивных гормонов и простагландинов при данном заболевании.

Таким образом, стабилизация гипертензии у больных ГБ-II ст. определяется истощением депрессорной простагландиновой системы, в основном, истощением секреции $ПГЕ_2$, что сказывается в большой мере в утренние часы и функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в течение суток.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 214 29.10.2015 12:26:06
Process Black

ГЛАВА 10.

МЕЛАТОНИН И ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ ЕГО ПРОДУКЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают сведения о важной регуляторной роли эпифиза (шишковидной железы) и его основного гормона мелатонина в различных физиологических функциях организма. Ключевая роль мелатонина в организме определяется тем обстоятельством, что ритмам его продукции подчинены все эндогенные ритмы организма. Секреция мелатонина одновременно регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, генерирующим эндогенный циркадианный ритм с периодом 23–25 часов, и внешним ритмом свет-темнота, имеющим период 24 часа и корректирующим эндогенные ритмы относительно ритмов внешней среды. Изменения продукции мелатонина, строго следующие за изменениями продолжительности светового и темного времени суток, вызывают суточные и сезонные перестройки в организме человека и животных.

Мелатонин — гормон, присутствующий практически во всех организмах населяющих планету. Он известен, как один из самых

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 215 29.10.2015 12:26:06
Process Black

эволюционно консервативных веществ-регуляторов. Наличие мелатонина было показано у одноклеточных водорослей Gonyaulas polyedra, у беспозвоночных и у позвоночных, включая человека. Единственным источником мелатонина у людей, выполняющего роль фоторегулятора циркадианных биоритмов всего организма, является эпифиз. Однако мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, его синтез обнаружен почти во всех органах. Он обнаружен в сетчатке глаза, Гардеровой железе и желудочно-кишечном тракте, тимусе, иммунных клетках, сердце, половых железах, антральных фолликулах. Действие экстрапинеального мелатонина, как правило, ауто и/или паракринно. Однако, мелатонин глаза личинок амфибий, непосредственно регулирует состояние пигментных клеток покровов тела. Объем его продукции варьирует в зависимости от органа. Считают, что синтез экстрапинеального мелатонина у высших позвоночных не имеет самостоятельной фотопериодичности — она задается мелатонином, синтезируемым в эпифизе. У личинок амфибий не только пинеальный комплекс, но и сетчатки их глаз в условиях длительной световой депривации продемонстрировали циркадианный ритм выделения мелатонина, причем с несколько различающимися периодами. Недавно было показано, что различные съедобные растения также содержат мелатонин и его предшественники.

Очевидно, что высокая представленность мелатонина на эволюционном и органном уровне означает его высокое функциональное разнообразие и критическую степень задействованности в регуляции биохимических процессов организма. Поэтому объектом исследования механизмов действия мелатонина у высокоорганизованных существ могут также служить и организмы любого уровня организации.

Биологические ритмы являются универсальным и необходимым инструментом адаптации организма к окружающей среде и охватывают все проявления живого от функций субклеточных структур, клеток, тканей, органов до сложных поведенческих реакций организма, популяций, экологических систем. Адаптация организма — сложный и многоуровневый процесс, включающий в себя взаимодействия всех функциональных систем. Воздействовать на этот процесс чрезвычайно трудно, поскольку речь идет об очень тонких механизмах. На современно этапе, опираясь на результаты многолетних исследований роли мелатонина в организме человека и его использование при состояниях, связанных с рассогласованием биологических ритмов организма, можно более оптимистично подхо-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 216 29.10.2015 12:26:06
Process Black

дить к решению проблемы дезадаптации и патологических состояний, возникающих на ее фоне.

Мелатонин обладает также уникальными анти- и прооксидантными свойствами, определяющими его протективные возможности при свободно-радикальном повреждении ДНК, белков и липидов.

В связи с малым размером молекулы мелатонина, способной проникать через плазматическую мембрану, а также с тем, что антиоксидантные эффекты мелатонина неопосредованы мембранными рецепторами, он может воздействовать на свободно-радикальные процессы в любой клетке организма.

Не менее значимыми представляются и иммуномодулирующие свойства мелатонина, обуславливающие регуляцией продукции, как самих иммунокомпетентных клеток, так и секреции ими цитокинов.

Вместе с тем, в изучении мелатонина и его многообразной роли в организме остается еще много неясностей, требующих дальнейших исследований. Среди нерешенных вопросов важное место занимает его роль в физиологических функциях и развитии патологических процессов в желудочно-кишечном тракте и заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Как показано в последних работах, эти заболевания носят сезонный характер, и имеют непосредственную связь с профилем сезонных колебаний синтеза мелатонина. Экспериментальные исследования свидетельствуют об отчетливой протективной роли как эндогенного, так и экзогенного мелатонина при ишемически-реперфузионном поражении различных органов и тканей. Достаточно сказать, что в экспериментах на животных в физиологических и фармакологических концентрациях мелатонин сокращает размеры инфарктов миокарда и снижает летальность.

Реализуя цели и задачи исследования, нами проанализирован обзор специальной литературы, а также экспериментальные, лабораторные и клинические данные о мелатонине, методах его определения, регулирующей роли в различных физиологических функциях организма животных и человека. Изучены показатели суточной динамики изменений уровней и ритмов продукции мелатонина у больных с патологией сердечно-сосудистой системы, а также исследованы данные о циркадных ритмах выработки мелатонина и его роли в регуляции гемодинамики у больных артериальной гипертензией и факторах, влияющих на количество экскреции и ритм его выработки, а также способах их коррекции.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 217 29.10.2015 12:26:06
Process Black

10.1. Фундаментальные аспекты мелатонина

10.1.1. Биосинтез, метаболизм и инактивация мелатонина

Предшественником мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин) является аминокислота L-триптофан. В результате последовательного действия четырех ферментов — триптофангидроксилазы, декарбоксилазы ароматических аминокислот, серотонин-N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-О-метилтрансферазы. В ночное время серотонин N-ацетилируется при участии фермента серотонин-N-ацетилтрансфераза в непосредственный предшественник мелатонина N-ацетилсеротонин который, в свою очередь, после О-метилирования ферментом гидроксииндол-О-метилтрансферазой превращается в конечный продукт мелатонин (М). Уровень активности ферментов триптофангидроксилазы и серотонин-N-ацетилтрансфераза в эпифизе регулируется интенсивностью иннервации аксонами супрахиазматического ядра (СХЯ), то есть сигналами несущими внутреннюю информацию о фотопериодике, бета- и в меньшей степени альфа-адренорецепторов на поверхности пинеалоцитов, и определяющей количество синтезируемого мелатонина. Однако уровень активности серотонин-N-ацетилтрансферазы в других мелатонин продуцирующих тканях ограничивается только его непосредственной востребованностью. Уровень N-ацетилсеротонина максимален ночью, несмотря на то, что активность гидроксииндол-О-метилтрансферазы довольно высока и постоянна в течение суток.

Мелатонин, циркулирующий в крови, метаболизируется, главным образом, в печени в результате двушаговой реакции. Вначале он подвергается 6-гидроксилированию, а затем коньюгации с сульфатом или глюкуронидом. 6-гидроксимелатонинсульфат (6-сульфатоксимелатонин) и 6-гидоксимелатонин глюкуронид затем экскретируются с мочой. У человека основным метаболитом мелатонина является 6-сульфатоксимелатонин. Профиль экскреции этого метаболита в плазме крови и моче отражает качественные и количественные аспекты секреции мелатонина, что часто используют как для анализа ритма эндогенного мелатонина, так и для исследования фармакокинетических свойств гормона, введенного, например, в форме таблеток или капсул. Следует отметить, что при инъекции мелатони-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 218 29.10.2015 12:26:07
Process Black

на или введении его перорально уровень мелатонина в крови быстро растет, а затем почти сразу снижается за счет поглощения его тканями (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

В мозге небольшое количество мелатонина может превращаться в N- гамма-ацетил- N-формил-5-метоксикинуренамин и затем в N-гамма-ацетил-5-метоксикинуренамин — вещества с мелатонинподобной активностью по отношению к контролю биологических ритмов.

Мелатонин, синтезируемый в сетчатке, инактивируется иным способом, отличным от способа утилизации эпифизарного мелатонина. Вначале мелатонин сетчатки подвергается деацетилированию до 5-метокситриптамина, катализируемому арилациламидазой. Затем 5-метокситриптамин метаболизируется так же, как индоламины и катехоламины, до формирования 5-метоксиндолацетиловой кислоты или превращения в 5-метокситриптофол. Поэтому мелатонин, синтезируемый и утилизируемый в сетчатке, не вносит вклад в характеристику уровня мелатонина в циркулирующей крови, определяемого по продуктам экскреции.

10.1.2. Биоритмологические свойства

Жизнедеятельность организма можно представить как четко скоординированную систему биологических ритмов, начиная с субклеточного и до организменного уровня. Данная система постоянно корректируется изменениями, происходящими как в самом организме, так и в окружающей среде. Именно способность отвечать на различные эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность и здоровье человеческого организма.

Эпифиз млекопитающих является звеном передачи нейрохимических сигналов, но, не обладая светочувствительной функцией, не может стать генератором ритмов, соотнесенных с внешними условиями. Все биологические ритмы находятся в строгой иерархической подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса переднего гипоталамуса (СХЯ), которые являются генераторами циркадианного ритма или биологическими часами. Ретиногипоталамические волокна, перикарии которых локализованы в ганглионарном слое сетчатки, передают информацию об освещенности в осциллятор (СХЯ) и синхронизируют его активность с естественной 24-часовой фотопериодичнос-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 219 29.10.2015 12:26:07
Process Black

тью. Гормоном, доносящим информацию о ритмах, генерируемых в СХЯ, до органов и тканей является мелатонин (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

В СХЯ определены и охарактеризованы специальные рецепторы к М, при воздействии на которые М корректирует период эндогенных ритмов, генерируемых СХЯ, относительно ритмов внешней среды. М оказывает влияние на биологические ритмы организма путем связывания с собственными рецепторами, находящимися на органах-мишенях. В опосредовании ритмогенных эффектов М играет не только его уровень в кровотоке, но также и продолжительность его ночной продукции. Роль мелатонина как регулятора биологических ритмов универсальна для всех живых организмов, о чем свидетельствует факт присутствия М и циркадианный ритм его продукции у всех известных животных, начиная от одноклеточных, а также у растений.

Независимо от того, активно ли животное днем, ночью или не имеет четкого плана активности, максимальный уровень мелатонина наблюдается всегда во время темновой фазы естественного или искусственно созданного цикла чередования дня и ночи. Скорость и профиль ночного увеличения продукции мелатонина зависит, среди прочих факторов, от вида и типа ткани. У человека уровень эпифизарного мелатонина плавно растет, начиная со времени наступления сумерек, и достигает максимума в середине ночи, а затем плавно снижается к рассвету до дневного уровня. Максимальный уровень мелатонина в плазме крови часто обнаруживается между 2:00 и 3:00 часами. Вечернее постепенное увеличение концентрации М в крови приводит к возрастанию плотности рецепторов мелатонина МТ1 на поверхности нейронов СХЯ гипоталамуса.

Исследования, проведенные на грызунах и человеке, указывают на то, что способность эпифиза вырабатывать мелатонин прогрессивно снижается с возрастом (схема 1), приводя к значительному уменьшению разницы между ночным и дневным уровнем гормона. Низкий уровень мелатонина у старых животных и пожилых людей (по сравнению с молодыми) позволяет предполагать, что нормализация диамики мелатонин в организме может компенсировать процессы, связанные со старением.

Свет — главный сигнал окружающей среды, регулирующий биосинтез мелатонина, и он воздействует на продукцию гормона двумя способами. Свет (как в видимой части спектра, так и в невидимой области, до УФ-излучения А-типа) подавляет активность N-ацетил-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 220 29.10.2015 12:26:07
Process Black

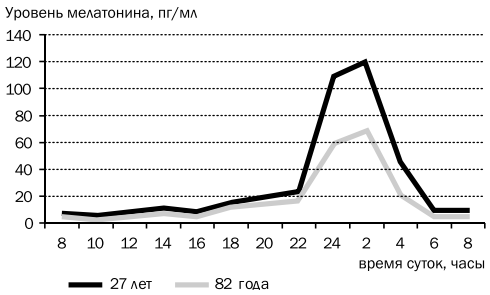


Схема 1. Ритм продукции мелатонина у здоровых лиц в зависимости от возраста (пг/мл)

трансферазы и снижает содержание мелатонина и его секрецию до базального уровня в любое время суток. Вспышки света регулируют осциллятор, генерирующий ритм продукции мелатонина, в зависимости от фазы либо усиливая, либо ослабляя продукцию. Например, воздействие вспышки света ранней ночью вызывает снижение нарастающего уровня гормона (задержку фазы), тогда как вспышка света, примененная поздней ночью, обусловливая снижение уровня мелатонина, вызывает сдвиг фазы ритма вперед. Воздействие вспышки света днем не влияло на циркадианную ритмику образования мелатонина.

Данные исследований последних лет свидетельствуют, что для получения эффекта сдвига фаз при воздействии ярким светом необходимым условиям является подавление светом продукции М.

Но при одновременном воздействии светом и введении мелатонина (1 мг за час до световой экспозиции и 1 мг — через 2 часа после начала экспозиции) эффекта сдвига фаз не наблюдается. И более того, уже при возникновении разбалансировок ритмики после регулярного воздействия яркого света, можно избежать их развития и нивелировать вовсе, принимая определенные дозы мелатонина за час до и во время светового облучения в ночные часы, тем самым сохранив циклику изменения концентрации эндогенного мелатонина в течение суток, поддерживая нормальный тонус в течение дня. Свободно текущие ритмы могут возникать как в условиях постоянной световой интенсивности (света и темноты), так и в условиях сумеречного освещения, что приводит к нарушению ночного сна у паци-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 221 29.10.2015 12:26:08
Process Black

ентов. Эти факты свидетельствуют о вторичности, по сравнению со светопериодом, социальных датчиков времени и других природных регуляторов циркадианных ритмов, каковыми являются колебания электромагнитного поля Земли, температура и влажность.

Участие мелатонина в сезонных перестройках живых организмов до последнего времени тщательно изучалось у животных в связи с их строгой сезонной ритмикой размножения, миграций, смены меха и зимней спячки. С точки зрения клинициста основополагающая роль мелатонина в сезонных перестройках чрезвычайно важна для понимания причин и механизмов сезонных обострений хронически протекающих заболеваний внутренних органов. На настоящем этапе многочисленными исследованиями подтверждено, что главная роль в механизме сезонных перестроек организма человека принадлежит строго следующим за фотопериодом изменениям продукции мелатонина. Наличие сезонной ритмики продукции мелатонина является необходимым условиям здоровья человеческого организма. Подтверждением этому являются факты учащения депрессивного состояний и алкоголизма у лиц с нарушенной сезонной ритмикой секреции мелатонина при перемещении из средних широт на работу в условия крайнего Севера, а также факт отсутствия сезонной ритмики продукции мелатонина у пациентов со злокачественными новообразованиями. Как было сказано, с помощью применения мелатонина можно избежать разбалансировки его внутреннего уровня секреции из-за несвоевременного воздействия светом, и восстановить сон, но употребление мелатонина также необходимо для восстановления эффективности ночного сна и преодолении инсомнии во время отдыха и восстановления сил у людей, работающих в ночное время суток (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

Как показали последние исследования — весьма важно употребление мелатонина слепым людям, так как их циркадианный ритм значительно больше нормы, ввиду отсутствия аффекторного звена его регуляции. Употребление 10 мг мелатонина пациентами в одно и тоже время перед уходом ко сну, привело к исчезновению инсомнии и повысило результативность сна. Результаты полисомнографии показали, что ритм нормализуется и восстанавливается в границах равных стандартному 24-часовому дню. Похожие исследования влияния мелатонина на восстановление 24-часового ритма проводились с измерением ритмов кортизола и продуктом метаболизма мелатонина АФМК. Результаты работы показали, что после прекращения

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 222 29.10.2015 12:26:08
Process Black

Схема 2. Нарушение продукции мелатонина — причина органической патологии

употребления мелатонина ритмы возвращались к исходным. Расстройства циркадианного характера ритма присуще и зрячим людям, живущим в зоне полярного дня, или подвергаемым ненормальному световому облучению в течение ночного времени. Сезонные расстройства такого типа seasonal affective disorder (SAD) близки по

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 223 29.10.2015 12:26:08
Process Black

характеру к нарушениям у слепых людей и также могут быть вылечены благодаря применению мелатонина в определенные часы. Употребление мелатонина в зимнее время, может быть хорошим лекарством против депрессии, которая также может являться результатом SAD, ввиду недостатка солнечного света.

Таким образом, М представляет собой гормон, обладающий уникальными адаптивными возможностями. Нарушение его продукции, как количественно, так и его ритма является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, за которым следует возникновение органической патологии (схема 2). Следовательно, сам факт нарушения продукции мелатонина может являться причиной возникновения различных заболеваний. С биоритмологической позиции сезонные обострения хронически протекающих заболеваний внутренних органов представляет собой клиническую реализацию дезадаптации организма в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма при изменении условий окружающей среды.

10.1.3. Мелатонин как антиоксидант

Такие свойства мелатонина, как способность активно поглощать свободные радикалы и проявлять антиоксидантные свойства, были обнаружены только в последнее десятилетие (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

В последние 10–12 лет появилось много работ, касающихся способности мелатонина, непосредственно нейтрализовывать свободные радикалы и родственные токсические вещества, и их вредное воздействие на клетки и ткани организма.

Эффективность мелатонина при нейтрализации супероксиданиона (O_2-•) охарактеризована недостаточно. Было показано, что мелатонин минимально реагирует с O_2-•, хотя работа, в которой для идентификации 5,5-диметилпирролин-N-оксид — аддукта O_2-• — был использован электронный спиновый резонанс, было показано, что мелатонин умеренно реагирует с O_2-•.

Было показано, что мелатонин способен устранять пероксид водорода (H2O2) по меньшей мере тремя различными способами: он стимулирует активность двух метаболизирующих H_2O_2-фермента, глутаматпероксидазы и каталазы, и непосредственно реагирует с H_2O_2 для удаления его из клетки. Недавно появились доказательства того, что мелатонин способен самостоятельно взаимодейство-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 224 29.10.2015 12:26:09
Process Black

вать с H_2O_2, понижая его уровень в простой химической системе. Продукт взаимодействия мелатонина и H_2O_2 — АФМК (N(1)-ацетил-М(2) -формил- 5метоксикинумарин). Кроме того, было показано, что АФМК сам способен отдавать два электрона и играть, таким образом, роль поглотителя свободных радикалов. Следовательно, не только мелатонин, но и, по меньшей мере, один из его метаболитов может эффективно поглощать свободные радикалы.

Кроме того в исследованиях последних лет было показано, что каждая молекула мелатонина способна поглощать два •ОН-радикала и генерировать в качестве продукта циклический 3- гидроксимелатонин. Авторы работы также показали, что циклический 3-гидроксимелатонин — молекула, которая появляется в моче и является показателем поглощающего действия мелатонина. Многие исследователи также подтвердили способность мелатонина нейтрализовать •ОН.

Поглощающая способность мелатонина *in vitro* также была подтверждена на примере различных искусственных системах *in vitro*. Снижение образования аддукта при помощи мелатонина зависит от концентрации гормона. При помощи измерения индольной флуоресценции было показано, что мелатонин быстро окисляется •ОН, образованными при реакции Фентона, но не самим железом. Также есть данные, что мелатонин окисляется только в присутствии H_2O_2 и при поглощении радикалов действует синергично с другими антиоксидантами, такими как витамины С и Е. В соответствие с этим, весьма вероятно, что *in vivo* особенно в присутствии других поглотителей свободных радикалов, мелатонин может играть роль физиологически значимого антиоксиданта. Li с соавт. (1997) показали, что экзогенный мелатонин *in vivo* способен поглощать •ОН-радикалы.

Важность того, что мелатонин способен поглощать •ОН-радикалы, связана с тем, что эти радикалы являются самыми опасными из всех активных частиц эндогенного происхождения. Образовавшись, •ОН- радикал реагирует с любой молекулой, находящейся в непосредственной близости. Тем не менее, его высокая реакционноспособность играет и положительную роль — •ОН-радикал не может мигрировать от места своего образования больше, чем на несколько диаметров молекул. Таким образом, для предотвращения повреждений, связанных с появлением •ОН-радикалов, любой поглотитель должен находиться в месте, где эти радикалы образуются. Амфифильность мелатонина позволяет ему поглощать •ОН и в липидных, и в водных клеточных компартментах.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 225 29.10.2015 12:26:09
Process Black

Вторичные и третичные метаболиты мелатонина, которые образуются *in vitro* и *in vivo* (например, 6-ОНМ, N-ацетил-5-метоксикинурамин и АФМК), как полагают, формируются при взаимодействии мелатонина со свободными радикалами и также считаются эффективными поглотителями свободных радикалов. Метаболиты мелатонина, как и сам гормон, способны нейтрализовать активные формы кислорода. Данный эффект мелатонина и его метаболитов называется антиоксидантным каскадом, который позволяет мелатонину и его метаболитам поглощать дополнительные радикалы сверх того, что может нейтрализовать только мелатонин. Этот метаболический каскад позволяет мелатонину поглощать ряд радикалов в отличие от классических антиоксидантов, для которых соотношение количества поглотителя к количеству нейтрализованных радикалов обычно 1:1.

Косвенные доказательства, указывающие на то, что мелатонин способен нейтрализовать синглетный кислород ($^1O_2$), впервые были получены Cagnoli с соавт. (1995). Poegeller с соавт. (1996) показали, что мелатонин нейтрализует $^1O_2$ одновременно с образованием АФМК. Гасящая способность мелатонина также была подтверждена Zang с соавт. (1998) и Roberts с соавт. (2000).

Известно, что мелатонин предотвращает апоптоз нейронов и ингибирование активности креатинкиназы. Так как в фармакологических концентрациях мелатонин подавляет фотодинамическое повреждение нейронов, авторы сдалали вывод, что мелатонин непосредственно нейтрализует $^1O_2$. Формирование АФМК при окислении мелатонина $^1O_2$ подтвердили Almeida с соавт. (2003). В свете этих исследований можно предположить, что АФМК — продукт, общий для нескольких типов взаимодействий мелатонина с активными формами кислорода. В одном из последних исследований Maharaj с соавт. (2005) показали, что под действием лазерного излучения мелатонин способен вырабатывать свободные радикалы. В этом же исследовании было продемонстрирована способность мелатонина поглощать $^1O_2$, образованные нафталеном. Авторы сделали вывод, что в биологических условиях мелатонин является поглотителем синглетного кислорода и/или других свободных радикалов, генерируемых из нафталена под действием лазерного излучения. Это может быть использовано при фотодинамической терапии опухолей, что является новым направлением в терапевтическом применении мелатонина.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 226 29.10.2015 12:26:09
Process Black

Один из наиболее интенсивно изучаемых процессов в биологии свободных радикалов — перекисное окисление липидов, во время которого образуется пероксил-радикал (LOO•). Этот радикал окисляет соседние молекулы липидов в цепной реакции перекисного окисления. Тем не менее, нельзя считать доказанным то, что мелатонин является антиоксидантом, прерывающим реакционную цепь.

Было показано, что *in vivo* мелатонин довольно эффективно умень-ает перекисное окисление липидов, наравне с витамином Е. Способность мелатонина снижать перекисное окисление липидов *in vivo*, возможно, связана не с прерыванием цепных реакций переноса свободных радикалов в липидах, а со способностью поглощать эти радикалы и с возможностью действовать внутри билипидного слоя.

Несмотря на то, что мелатонин, видимо, не способен поглощать LOO•, он может нейтрализовать трихлорметил- пероксил-радикал. При проверке способности мелатонина поглощать оксид азота/пероксититрит-анионы (ONOO-) выяснилось, что он поглощает и радикалы и продукты их реакции. Более того, во многих случаях, когда ONOO- образовываются *in vivo*, экзогенно введенный мелатонин сокращает молекулярные и физиологические повреждения, сопровождающие появление ONOO-. Cuzzocrea с соавт. (1997) показали, что мелатонин *in vivo* снижает воспалительную реакцию, вызванную карагинаном, во время которой, как считается, воспаление вызывают радикалы и NO•, и ONOO-. Во всестороннем исследовании Cuzzocrea с соавт. (1997), продемонстрировали наличие у мелатонина противовоспалительной способности и сделали теоретическое заключение о том, что она связана со способностью индолов ингибировать активность NOS и поглощать ONOO- и •OH-радикалы. Эта работа была продолжена той же рабочей группой, и было показано, что мелатонин является потенциальным ингибитором острой воспалительной реакции у крыс, которым вводили провоспалительную молекулу небактериального происхождения, зимозан; эта молекула, кроме значительной воспалительной реакции, вызывала также множественные повреждения органов. Здесь Cuzzocrea с соавт. (1998) также предполагают, что в основе защитных эффектов мелатонина лежит его способность уменьшать образование NO• и поглощать ONOO- и связанные с ним радикалы. Кроме того, было показано, что мелатонин нейтрализует NO•. Хотя и мало активный сам по себе, NO• быстро реагирует с O_2-, в результате формируя ONOO-, которые уже могут вызывать значительные повреждения молекул.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 227 29.10.2015 12:26:10
Process Black

Таким образом, при поглощении NO• мелатонин косвенно ограничивает окислительный стресс. Помимо непосредственного поглощения NO•, мелатонин уменьшает его образование в некоторых условиях, подавляя активность фермента, лимитирующего скорость его образования, — NO-синтазу. Для позвоночных животных показана значительная разница между физиологическим уровнем мелатонина в организме и концентрациями, требовавшимися в большинстве экспериментов по определению защитных свойств мелатонина. Важно и то, что другие антиоксиданты присутствуют в клетке и жидкостях организма в намного больших концентрациях. Так как же мелатонин может играть роль антиоксиданта в клетке, если его количество там меньше, чем веществ, действующих сходным образом?

Следует учитывать, что сама постановка экспериментов по определению защитных свойств мелатонина требовала концентрации гормона, больше, чем физиологические. Когда в эксперименте создают условия окислительного стресса (введением веществ, вызывающих окислительный стресс или облучением УФ- или рентгеновскими лучами), противострессорный фактор должен быть интенсивнее физиологических защитных механизмов, поэтому мелатонин (или любой другой антиоксидант) в физиологических дозах будет не эффективен. Тем не менее, используемые концентрации могут различаться на несколько порядков, поэтому необходимо четко различать результаты, полученные при различных дозировках. Использование мелатонина в миллимолярных концентрациях уместно только в химических экспериментах, поставленных, чтобы определить продукты взаимодействия с окислителями и прояснить механизмы окислительных реакций. В биологических же экспериментах такие концентрации являются намного превышающими физиологические и не могут применяться для воздействия на организм.

Тем не менее, существенное число доказательств, основанных на результатах, полученных при применении наномолярных концентраций мелатонина, свидетельствует о его участии в антиоксидантной защите в физиологических условиях. Однако, как будет показано ниже, это происходит не только за счет опосредованной рецепторами активации антиоксидантных и ингибирования прооксидантных ферментов. Более того, защитный эффект, продемонстрированный на наномолярном уровне, не уменьшает важность описанной ранее способности непосредственного поглощения только из-за того, что, возможно, в физиологических концентрациях мелатонин так не дей-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 228 29.10.2015 12:26:10
Process Black

ствует. Такая точка зрения, во-первых, игнорирует тот факт, что в радикальных реакциях образуются новые продукты, некоторые из которых, как показано, также обладают защитными свойствами. Во-вторых, мелатонин может являться промежуточным звеном в цепи передачи электронов через образование мелатонин-радикал. Предполагают, что это является основой для квазикаталитического процесса, для которого требуются очень малые количества мелатонина, концепция, которая обсуждается на основе снижения образования свободных радикалов при взаимодействии с компонентами дыхательной цепи митохондрий. Оба эти аспекта обладают значительным потенциалом для объяснения защитных свойств мелатонина в физиологических концентрациях. Они требуют дальнейшего обсуждения.

Недавно в качестве поглотителя свободных радикалов значительное внимание стал привлекать АФМК. Циклическая вольтаметрия показала, что АФМК способен отдавать два электрона. Более того, кинуренамин уменьшает повреждения ДНК и липидов свободными радикалами и уменьшает гибель нейронов, если они подвергаются воздействию глутамата, H_2O_2 или амилоида 50–61 (каждое из этих веществ образует свободные радикалы). Таким образом, не только сам мелатонин, но и его продукты, то есть, 3-гидроксимелатонин и АФМК, могут также поглощать токсические вещества. В недавнем исследовании Tan с соавт. (2007) подчеркнули тот факт, что мелатонин, действующий через АФМК-путь, является весьма эффективным и поглощает до 10 активных форм кислорода/азота на молекулу мелатонина. Во время окислительного стресса уровень мелатонина снижается за счет его превращения при реакциях со свободными радикалами, так как при окислительном стрессе количество образованного АФМК повышается. Этот каскад реакций поглощения может быть одной из причин неожиданно высокой эффективности мелатонина при уменьшении повреждений, вызванных свободными радикалами, *in vivo*. Было также проведено исследование участия АФМК и АМК (N-ацетил-N_2-формил-5-метоксикинурамина) в ингибировании активности нейрональной NO-синтазы *in vitro* и в стриатуме крыс *in vivo*, в результате которого было показано, что АМК, но не АФМК способен ингибировать NO-синтазу и *in vitro*, и *in vivo*. Исследования показали, что АМК является на 25% более эффективным ингибитором, чем мелатонин. Выявлено, что конечный метаболит мелатонина в печени, гидроксимелатонин

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 229 29.10.2015 12:26:10
Process Black

(6-ОНМ), также эффективно поглощает свободные радикалы. Таким образом, даже если сам мелатонин при нейтрализации токсических веществ или радикалов превращается в 6-ОНМ, 6-ОНМ также способен к поглощению свободных радикалов. Кроме того, 6-ОНМ образуется, когда мелатонин реагирует с пероксинитритом при отсутствии бикарбоната. Показано, что в некоторых физиологических эффектах 6-ОНМ сходен с мелатонином.

Утверждают, что эти продукты деградации при ингибировании перекисного окисления липидов могут быть даже более эффективными. В работе Pierrefiche с соавт. (1993) было показано, что при ингибировании перекисного окисления липидов 6-ОНМ в 30 раз более эффективен, чем мелатонин. Более того, Нага с соавт. (1997) и Lui с соавт. (2002) подтвердили эти результаты и показали, что по своим антиоксидантным свойствам 6-ОНМ так же эффективен, как мелатонин. Кроме того, Нага с соавт. (2001) продемонстрировали, что обработка 6-ОНМ предотвращает увеличение в ткани сетчатки дисульфида окисленного глутатиона, вызванное цисплатином. Maharaj с соавт. (2003) сообщают, что 6-ОНМ способен уменьшать вызванный цианидом окислительный стресс, а в другом исследовании показали, что 6-ОНМ может связывать железо (III) и превращать его в железо (II) — более удобную для использования в биологических системах форму железа. Более того, авторы показали, что 6-ОНМ уменьшает вызванное железом (II) перекисное окисление липидов и, таким образом, останавливает реакцию Фентона. Yoshida с соавт. (2003) выяснили, что 6-ОНМ эффективно поглощает супероксид-анионы, что недавно подтвердили Maharaj с соавт. (2005), продемонстрировавшими способность 6-ОНМ поглощать $^1O_2$.

Тем не менее, Matuszak с соавт. (1997) сообщили, что этот гидроксилированный индол, в отличие от негидроксилированного мелатонина, функционирует и как стимулятор •ОН, и как его поглотитель. Прооксидантная способность 6-ОНМ в дальнейшем была подтверждена Sakano с соавторами (2004), которые показали, что 6-ОНМ индуцирует сайтспецифические повреждения ДНК в присутствие меди (II). Авторы сделали вывод, что мелатонин может быть канцерогенным агентом за счет окислительного повреждения ДНК своим продуктом. Как ясно из этих многочисленных исследований, существует множество противоречий относительно того, является ли 6-ОНМ более или таким же эффективным антиоксидантом, как мелатонин, или он обладает прооксидантными свойствами.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 230 29.10.2015 12:26:11
Process Black

10.1.4. Иммуномодулирующие свойства мелатонина

Мелатонин способен оказывать двойственное влияние на функцию иммунной системы. Этот гормон может и угнетать, и стимулировать иммунную систему. Повторное введение низких доз гормона животным резко ослабляет нарушение продукции антител, снижение массы тимуса и противовирусной резистентности, которые среди прочего сопутствуют длительному истощающему стрессу. Эпифизэктомия, напротив, усиливает иммунологический дефект стрессорного происхождения. С другой стороны, в условиях исходной гиперактивности иммунной системы мелатонин дозозависимо тормозит образование ряда цитокинов в ответ на введение фитогемагглютинина, снижает функцию активированных макрофагов и Т-хелперов. Следовательно, речь идет о наличии у гормона иммуномодулирующей активности, что совпадает с представлениями об адаптогенной роли эпифиза в целом.

В основе мелатониновой иммуномодуляции, по-видимому, лежат несколько моментов, среди которых — прямое воздействие через специфические рецепторы MT_1 MN_2 и MT_3 и на функцию клеток лимфоидных органов и клеточных элементов крови, а также опосредованное влияние через мобилизацию опиоидных механизмов и модификацию выработки кортикостероидов корой надпочечников. Представленные факты позволяют с новых позиций подойти к оценке клинических возможностей мелатонина, — теперь еще и в роли природного иммуномодулятора. Этими надежно обоснованными свойствами правомерно воспользоваться как для комплексной терапии иммунодефицитных состояний, так и для коррекции повышенной иммунной реактивности.

На данный момент известны следующие факторы взаимодействия мелатонина и иммунной системы (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

Присутствие рецепторов к мелатонину определено на мембранах человеческих лимфоцитов и нейтрофилов, а также лейкоцитах и нейтрофилах и иммунокомпетентных клетках тимуса и селезенки различных лабораторных и диких животных и Th-лимфоцитах костного мозга крыс.

В экспериментах на животных продемонстрировано угнетение продукции антител лимфоцитами, как у пинеалэктомированных животных, так и при введении препаратов, блокирующих синтез мелатонина.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 231 29.10.2015 12:26:11
Process Black

Пинеалэктомия и подавление ночной продукции мелатонина у подопытных животных угнетает пролиферацию в костном мозге клеток — предшественников гранулоцитов и макрофагов. Пинеалэктомия в неонатальном развитии приводит к значительно сниженным гематологическим параметрам, включая количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, и приводит к увеличенному инфицированию мозга Staphylococcus aureus. У эпифизэктомированных особей наблюдается уменьшение массы селезенки, тимуса, в некоторых случаях исчезновение лимфоцитов и красной пульпы селезенки; редуцируются Т-зависимая и В-зависимая области паракортекса тимуса. Эпифизэктомия у новорожденных крысят приводит к дезорганизации тимуса, и, как было сказано, усиливает процессы развития иммунологических дефектов стрессорного характера. Продолжительное действие пинеалэктомии у крыс приводит к остановке продукции пептидов тимуса тимозина α1 и тимулина и увеличению α2-адренергической катехол-индуцированной иммуносупрессии лимфоцитов переферической крови (PBL). Эффекты, вызванные пинеалэктомией, полностью устраняются введением экзогенного мелатонина в вечернее время суток. Т-хелперы имеют рецепторы к мелатонину на клеточной мембране и, возможно, ядерные рецепторы мелатонина. In vitro и при экзогенном введении животным мелатонин стимулирует продукцию лимфоцитами и иммунокомпетентными клетками селезенки интерлейкинов и гамма- интерферона, который, в свою очередь, увеличивает синтез мелатонина клетками эпифиза. Активизация иммунных клеток мелатонином обусловлена его стимулирующим действием на продукцию внутриклеточной цАМФ. Активирует НК клетки. Также было показано, что мелатонин приводит к увеличению выбросов лимфокинов.

Введение мелатонина животным стимулирует пролиферацию клеток- предшественников лейкопоэза в костном мозге, за счет активации Th-лимфоцитов костного мозга и секрецией последними еще не идентифицированных опиоидных пептидов (близких по строению интерлеейкину-4 и динорфину). In vitro продемонстрирован стимулирующий эффект мелатонина на секрецию интерлейкина-1 человеческими моноцитами. Мелатонин также увеличивает производство интерлейкина-6 моноцитами человека.

В исследованиях *in vitro* показано, что мелатонин активирует человеческие лимфоциты посредством стимуляции продукции цАМФ лимфоцитами. Продемонстрировано также, что этот процесс значи-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 232 29.10.2015 12:26:11
Process Black

тельно активизируется в присутствии вазоактивного интестинального полипептида. Авторы подчеркивают стимулирующий эффект мелатонина и вазоактивного итестинального полипептида на продукцию цАМФ для физиологических дозировок обоих гормонов.

Предполагается, что эффект мелатонина и цАМФ обусловлен его ингибирующим влиянием на внутриклеточную фосфодиэстеразу. Гамма-интерферон стимулирует синтез и секрецию мелатонина макрофагами и моноцитами периферической крови человека, что представляет несомненный интерес.

Таким образом, мелатонин принимает участие в регуляции функций иммунной системы организма человека. Об этом свидетельствует как присутствие рецепторов к мелатонину у периферических иммунокомпетентных клеток человека и потенцирование им выработки цитокинов, так и иммуностимулирующий эффект мелатонина в экспериментах на животных при моделировании состояний, физиологические ответы на которые идентичны в организме человека и животных. Это эндотоксический шок, вызываемый введением летальных доз липосахаридов мембран бактериальных клеток, и подавление иммунитета различными агентами — стресс, кортикостероиды, вирусы, противоопухолевые химиотерапевтические препараты. Кроме того, механизмы, посредством которых мелатонин стимулирует синтез опиоидных пептидов иммунокомпетентными клетками животных и человека, идентичны. В пользу тесной взаимосвязи мелатонина и иммунной системы говорит факт стимуляции гамма-интерфероном продукции мелатонина эпифизом, свидетельствующий о существовании регуляции секреции гормона со стороны иммунной системы. Еще одним свидетельством взаимосвязи иммунной системы и мелатонина в организме человека являются циркадианные ритмы изменения количества нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов в кровотоке с максимум в темное время суток. Митотический индекс клеток костного мозга человека *in vitro* также максимален в ночное время суток.

Таким образом, мелатонин оказывает стимулирующее влияние на гемопоэз и потенцирует выработку иммунокомпетентными клетками цитокинов, принимая участие как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета.

Суммируя вышеизложенные сведения можно заключить, что спектр эффектов мелатонина в организме чрезвычайно широк. В отличие от многих гормонов, его действие на клеточные структу-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 233 29.10.2015 12:26:11
Process Black

ры зависит как от концентрации в кровотоке или околоклеточном пространстве, так и от исходного состояния клетки, на которую осуществляется воздействие. Эти факты позволяют считать мелатонин универсальным эндогенным адаптером, поддерживающим баланс организма на определенном уровне и корригирующим изменения в гомеостазе в соответствии с изменениями окружающей среды и локальными воздействиями (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

10.1.5. Мелатонин — надежный терморегулятор

Ночная секреция М играет важную роль в формировании амплитуды циркадианного ритма температуры тела. В экспериментальных исследованиях при введении М в дневное время и подавлении его ночной продукции было показано, что надпороговые уровни М в крови обусловливают снижение амплитуды циркадианного ритма температуры тела на 40–50%. Структуры, на которые воздействует М при регуляции циркадианного температурного ритма, до настоящего времени не определены. Центры терморегуляции располагаются в преоптических областях переднего гипоталамуса. Рецепторы к М обнаружены в нейронах преоптической зоны. Центральная серотонинергическая активация индуцирует снижение центральной температуры тела, а по крайней мере на животных продемонстрировано, что уровень серотонина в центральной нервной системе повышается после экзогенного введения М. Изменения сосудистого тонуса также могут влиять на терморегуляцию. В эксперименте изменения тонуса церебральных артерий при пропускании через них охлажденной или теплой крови регулировали функциональную активность термочувствительных нейронов преоптической области. При введении экзогенного М у людей изменялся кровоток в церебральных артериях и усиливалась периферическая теплоотдача.

Изменения температуры тела под воздействием М могут быть также обусловлены изменением активности СХЯ гипоталамуса.

Циркадианный ритм температуры тела, так же как и другие биологические ритмы организма, задается СХЯ. М изменяет метаболическую и электрическую активность нейронов СХЯ, и при введении его людям показано, что он оказывает фазосмещающий эффект на циркадианные биологические ритмы.

Таким образом, М является не только мессенджером основного эндогенного ритма, генерируемого СХЯ и синхронизирующего

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 234 29.10.2015 12:26:12
Process Black

все остальные биологические ритмы организма, но также корректором этого эндогенного ритма относительно ритмов окружающей среды. Следовательно, любые изменения его продукции, выходящие за рамки нормальных физиологических колебаний, способны приводить к рассогласованию как собственно биологических ритмов организма между собой (внутренний десинхроноз), так и ритмов организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз). Как внутренний, так и внешний десинхроноз могут сами по себе являться причиной различных патологических состояний, яркими примерами чего служат десинхронозы при сменной работе и перелетах через несколько часовых поясов, а также сопровождать заболевания внутренних органов.

В последние годы установлено, что единственной причиной синдрома внезапной смерти новорожденных, идиопатической кишечной колики новорожденных, сезонных аффективных расстройств, различных нарушений сна служит изменение ритмики продукции М, а свободнотекущие ритмы сна и бодрствования у слепых являются следствием отсутствия коррекции эндогенного около-25-часового ритма М внешним ритмом свет-темнота. Примером внутреннего десинхроноза служит синдром хронической сонливости, при котором выявлено рассогласование ритма секреции М с ритмом температуры тела пациента. Синхронизация этих ритмов при применении экзогенного М приводит к исчезновению симптомов заболевания.

10.1.6. Репродуктивные свойства мелатонина

Концентрация мелатонина в крови увеличивается в ходе беременности. Этот липофильный индоламин свободно проникает через плаценту без всяких изменений. Материнский мелатонин запускает циркадные ритмы плода, сообщая информацию о фотопериодике.

Мелатонин работает по множеству направлений, как циркулярный модулятор, эндокринный модулятор, иммуномодулятор, как прямой и непрямой антиоксидант, цитопротективный агент в беременности у людей и становится весьма важным для успешного завершения беременности. Кроме того, возможно, мелатонин вовлечен в корректировку патофизиологии беременности, такие как, например аборты, преэклампсия (преждевременные роды) и поражения мозга плода.

Мелатонин оказывает сильное влияние на сезонность размножения некоторых видов млекопитающих, включая овец, норок, хорьков,

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 235 29.10.2015 12:26:12
Process Black

скунсов, лошадей, хомяков, мышей и людей. У самки сирийского хомячка, перенесенной из условий короткого светового дня (8L:16D) в условия продолжительного освещения (14L:10D), подавляется синтез фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и созревание фолликулов останавливается на стадии анеструса. В то же время смена фотопериода с длинного (14L:10D) на короткий (8L:16D) приводит к тому, что у самцов развивается тестикулярная атрофия и редукция ассоциированных гормонов. Пинеалэктомия блокирует ингибирующие действия фотопериода для обоих полов, но введения экзогенного мелатонина также привело к замедлению тестикулярного развития даже у пинеалэктомированных хомячков.

Роль мелатонина при беременности

Сезонность размножения присуща и животным, и людям в течение всего репродуктивного периода. Сезонность уровня оплодотворения и качества эмбрионов, концентрация сперматозоидов в эякуляте и конденсация хроматина у мужчин также имеют сезонное разнообразие с максимум в течение поздней зимы и ранней весны.

Показана обратная сезонная зависимость количества сперматозоидов в эякуляте и конденсации хроматина между жителями южного и северного полушария. Основной причиной обратной корреляции между сезонным пиком концентрации мелатонина и сезонной низкой овариальной активностью у популяции высоких (полярных) широт может считаться непосредственное влияние изменения концентрации мелатонина, объясняющие причины сезонных изменений фертильности.

В женском организме мелатонин может оказывать влияние на фертильность в зависимости от его концентрационных изменений при гипоталамической аменорее, что говорит о существовании причинно-следственной связи между высокой концентрацией мелатонина и гипоталамо-питуитарно-гонодальной гипофункцией.

Ритм мелатонина полностью связан с репродуктивными гормонами в препубертатном периоде, а также важно взаимовлияние гормонов друг на друга во время пубертации. Повышенный уровень мелатонина способен обеспечивать и поддерживать в нормальном физиологическом состоянии гипоталамо-питуитарно-гонодальную цепь. Опухоль эпифиза, возможно в зависимости от происхождения клеток (характера активности), также может стимулировать или понижать развитие половых признаков. Ненаступление пубер-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 236 29.10.2015 12:26:12
Process Black

тации, которое ассоциировано с пониженным уровнем мелатонина, может быть вызвано опухолевым повреждением и разрушением эпифиза, что схоже с эффектом пинеалэктомии, или, наоборот, явление — понижение/замедление пубертации может быть связано с избыточной концентрацией мелатонина, вызванной разрастанием и гиперфункцией эпифиза. Оба предположения имеют право на существование, но не одно из них полностью не доказано. Абсолютно или частично слепые пациенты имели уровень мелатонина в целом в течение дня выше, чем здоровые. Но незрячие молодые люди имели значительно более низкий базальный и пиковый уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ и тестостерона в сравнении со зрячими.

Также мелатонин регулирует секрецию гонадотропина и пролактина в соответствии с фотопериодом. Пульсирующая секреция гонадотропин-релизинг гормона, контролирующего секрецию ЛГ и ФСГ секрецию, и генная экспрессия регулируются мелатонином и обладают цикличностью с периодом в 24 часа.

Мелатонин способен напрямую влиять на элементы женского репродуктивного тракта, где регулирует секрецию половых стероидных гормонов у хомяков и у людей. Высокий уровень мелатонина, который может зависеть от сезонных вариаций, был обнаружен в жидкости преовуляторных фолликулов в концентрации в три раза превышающей уровень в крови. Недавно было показано также, что мелатонин уменьшает степень оксидативного стресса в фолликулах яичников и защищает ооциты от повреждающего действия свободных радикалов. А, как известно из исследований последних лет, уровень окислительно-востановительного баланса является чуть ли не самым важным признаком дальнейшего качества ооцита и его потенциями к развитию здорового эмбриона.

Ранее обнаружена и теперь считается очевидной функция мелатонина как регулятора сезонных размножений у животных и у человека. Родовые схватки чаще происходят ночью и рождение утром. Механизм определяющий периодику родов до сих пор остается не до конца ясен, но есть работы подтверждающие зависимость времени рождения от суточной фотопериодичности у людей и крыс. Длительное пребывание в темноте или световая пульсация может как понижать, так и повышать продолжительность родов у молодых.

Становится очевидным значение фотопериодичности, как фактора контролирующего время родов.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 237 29.10.2015 12:26:13
Process Black

Как известно, именно мелатонин, синтезируемый в эпифизе матери, передает информацию о фотопериодике и продолжительности дня плоду. Максимум мелатонина в организме матери обнаружено между 24.00 и 05.00 ч., что совпадает с пиками мелатонина в амниотической жидкости и в матке и этот уровень еще больше повышается к моменту родов. Продолжительные нарушения могут немедленно прервать беременность.

Таким образом, обширные исследования мелатонина привели к громадному прогрессу в понимании регуляции синтеза гормона и описанию механизмов его действия. Синтез плацентарного мелатонина находится под контролем его выработки в материнском эпифизе. Существующее разнообразие путей взаимодействия мелатонина с эндокринной и иммунной системой, его антиоксидантная функция и цитопротективное участие на всех уровнях взаимодействия материнского организма, плаценты и плода, делает мелатонин необходимым элементом благополучного завершения беременности. Изменения экспрессии и/или понижения уровня выделения мелатонина в кровь приводит к возникновению нарушений в течение беременности, таким как аборты, преэклампсия и неонатальные нейрологические расстройства. Нарушение фотопериода с увеличением светового промежутка или его смещение, световое облучение в ночное время, подвергают риску увеличения возможных нарушений в протекании беременности, так как подавляют секрецию эндогенного мелатонина у беременных женщин.

Интересны идеи и разработки отечественного пинеолога (специалиста по эпифизу) А.М. Хелимского. Он впервые указал, что социальный стресс (результат всё ускоряющихся темпов и ритмов развития человеческого общества) стал главной движущей силой эволюции человека, которая реализуется через эпифиз и его основной гормон — мелатонин. По мнению Хелимского, хронический стресс матери во время беременности, столь характерный для больших городов, повышает уровень кортикостероидов (гормонов стресса), которые могут проникать через плаценту и подавлять у плода формирование эпифиза. За первую половину минувшего века средний вес эпифиза зрелого плода снизился, по его данным, почти в два раза! Такова, видимо, эпигенетическая (не связанная с наследственностью) реакция человеческой популяции на условия жизни в постиндустриальном обществе, с характерным действием стрессирующих факторов не только днём, но и ночью (залитые ярким светом

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 238 29.10.2015 12:26:13
Process Black

ночные города — так называемый эффект Эдисона, ночной шум от автомобилей и самолётов, ночные будоражащие передачи по телевидению и пр.), и полным разрушением естественного для человека чередования периодов активности–покоя и сна–бодрствования (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

Циркуляция мелатонина между матерью и плодом

Информация о продолжительности дня и суточном ритме в первую очередь передается за счет транспорта материнского мелатонина плоду. Таким образом, происходит синхронизация ритмов плода и матери. Ритм проявляет себя в цикличности клеточной активности и иммунореактивности, синтеза гормонов, в том числе пролактина, интенсивности дыхания плода. Уровень мелатонина продолжает оставаться высоким у матери в течение определенного индивидуального периода после родов. Плод же сохраняет ритм синтеза мелатонина, заданный им материнским организмом (у крыс) лишь некоторое время, после чего ритмы десинхронизируются. В исследованиях на людях группа ученых Okatani et al. (1999) измеряли уровень передачи мелатонина между матерью и плодом. Доза эндогенного мелатонина, получаемая матерями, составляла 3 мг. Установили, что максимум мелатонина в крови матери регистрировали через два часа (21,84 ± 2,09 нг/мл) после употребления лекарства, а количество мелатонина в пупочной вене коррелирует с его количеством в материнской вене. Это доказывает, что мелатонин у людей от материнского организма плоду передается достаточно быстро и легко.

В исследованиях, проведенных у 55 здоровых беременных женщин (13 в течение первого, 18 во втором и 24 в течение третьего триместра) и 11 небеременных женщин контрольной группы была измерена концентрации мелатонина в сыворотке крови радиоиммунологическим методом в 11:00 ч. Концентрация мелатонина в сыворотке крови у 12 женщин на ранней стадии и 11 женщин в конце беременности измерялась каждые четыре часа в течение дня. Уровни мелатонина в сыворотке в течение третьего триместра беременности (76,5 ± 38,3 р моль/л), были значительно ($p < 0,01$) выше, чем в ходе первого (29,7 ± 9,9 р моль/л) и второго триместра (39,1 ± 11,2 рмоль/л), а также небеременных женщин в контроле (41,7 ± 15,5 р моль/л), и существует положительная корреляция между беременностью и изме нениями концентрации мелатонина в крови на протяжении недели в одно и тоже время дня в 11.00 ч. И в на-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 239 29.10.2015 12:26:13
Process Black

чале и в конце беременности был обнаружен четкий циркадианный ритм мелатонина. Амплитуда и продолжительность ночного подъем концентрации мелатонина были выше в конце беременности, однако без проявления фазовых сдвигов. Увеличение сывороточной концентрации мелатонина в конце беременности может быть обусловлено увеличением синтеза и секреции или замедлением метаболизма мелатонина.

Сравнительные исследования показали значительное понижение уровня секреции ночного мелатонина и его концентрации в крови у женщин с выраженным депрессивным синдромом в течение беременности и после родов по сравнению со здоровыми (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

Мелатонин, циркадианные ритмы и развитие плода

Зарождение циркадианных ритмов происходит в течение плодного периода. Ритм задается в течение последнего триместра. Мелатонин регулирует циркадианный уровень кортизола, вазопрессина, адренокортикотропного гормона и других гормонов, частоту сердечных сокращений (ЧСС), температуру, уровень дыхания. Мелатонин значительно улучшает развитие мозга, участвует в ингибировании ожидаемого повышения уровня синтеза нестина, но увеличивает пролиферацию нейральных клеток мозжечка, в течение созревания зародышей крыс предрасположенных к эпилепсии, так что признаки повреждения становятся менее выраженными. На клеточном уровне, циркадианные ритмы включаются за счет саморегуляторных взаимодействий группы генов, кодирующих белки мозга и мышц ARNT-like protein 1 (Bmal-1), Period (Perl-3), Crytochrome (Cryl-2), и Clock-genes и их продукты (BMAL1, PER, CRY, CLOCK).

Обеспечение циркадианных ритмов зависит от функционирования генов Clock и их активности в продукции белков при ауторегуляторной обратной петле, состоящей одновременно из стимулирующих и ингибирующих элементов. Известно, что мелатонин увеличивает продолжительность сна у людей в последний триместр, а также в ранний период неонатального развития до 16–18 часов. Также показано, что мелатонин увеличивает фазу парадоксального сна (REM — rapid eyes movement) у беременных матерей и новорожденных.

Некоторые работы показали, что клеточная пролиферация плода зависит от суточных колебаний концентрации мелатонина. Про-

лиферация клеток человеческого эпителия выше в ночные часы и ниже в течение дня, пролиферативная активность клеток костного мозга, миелоидных и эритроидных клеток подчиняется циркадианному ритму. Мелатонин (50–100 μM) увеличивает пролиферацию у человека остеобластов. Недоразвитость циркадианных ритмов приводит к супрессии нейрогенезиса у крыс. Показано, что мелатонин матери ингибирует продукцию кортизола в адреналовой железе плода приматов и у новорожденных, а также стимулирует рост адреналовой железы плода у капуцинов.

Взаимосвязь мелатонина и абортов

Спонтанные аборты или прерывание беременности до истечения 20 недельного срока вынашивания плода с момента последнего менструального цикла или при массе плода менее 500 г (World Health Organization, WHO), происходит в 15–20% от общего количества регистрируемых беременностей, частота спонтанного аборта возрастает до 15% у женщин моложе 25 лет, и до 35% и более у женщин старше 38 лет. Причины спонтанных абортов могут быть подразделены на две категории: те, что связаны с хромосомными аномалиями и те, что связаны с нарушением внутриматочной среды. Некоторые исследования показали влияние систематического и плацентарного окислительного стресса в патофизиологии абортов и повторяющейся остановке беременности. Недостаток антиоксидантной защиты приводит к повторяющимся абортам. Активные формы кислорода или АФК-индуцированные повреждения мембран с продуцированием пероксидов липидов, резко возрастая спонтанно, а также ввиду каких-то нарушений или дезорганизации незамедлительно вызывают аборт. Есть версии, что пинеальная недостаточность может быть связана со спонтанными абортами, даже в тех случаях, когда нет хромосомных аномалий и структурных нарушений матки. Эта гипотеза основана на том, что мелатонин является сильным антиоксидантом, связывающим свободные радикалы, что концентрация мелатонина в норме значительно возрастает во время беременности, и что у пинеалэктомированных крыс частота спонтанных абортов возрастает. Мелатонин имеет иммуномодулирующее действие. К тому же, он стимулирует секрецию прогестерона, который уменьшает степень сокращенности матки и предотвращает иммунологическое отторжение трофобласта. Мелатонин ингибирует синтез простагландинов, которые потенциально могут индуцировать сокращение и родовые

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 241 29.10.2015 12:26:14
Process Black

потуги матки. В последний триместр беременности было показано увеличение генерации супероксида (O_2-) плацентарными митохондриями и полиморфонуклеарными лейкоцитами. А это означает, что нарушается оксидант/антиоксидантный баланс связанный с беременностью. В норме уровень мелатонина в крови вынашивающих женщин постоянно возрастает, что необходимо для уменьшения окислительного стресса. Пинеалэктомия приводит к значительному понижению уровня циркулирующего в крови мелатонина и приводит к аборту у крыс.

Мелатонин способен реактивировать супероксид O_2-, гидроксил радикал (•OH), синглетный кислород ($^1O_2$), гидропероксид (H_2O_2), гипохлорную кислоту (HOCl), оксид азота (NO•) и пероксинитрит анион (ONOO-). Не только сам мелатонин обладает антиоксидантными свойствами, но и его метаболиты циклический 3-гидроксимелатонин, Nl-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (АФМК) и Nl-acetyl-5-methoxykynuramine (АМК) являются великолепными охотниками за свободными радикалами. Также мелатонин стимулирует синтез энзимов, эндогенных антиоксидантов, супероксиддисмутазы (superoxidedismutase — SOD) и глутатионпероксидазы (glutathione reductase — GRd), превращающих реактивные виды в безвредные молекулы. Мелатонин увеличивает генную экспрессию SOD, GPx, а, следовательно, лимит продукции глутатиона, а глутатион является очень важным внутриклеточным антиоксидантом. Увеличение уровня мелатонина у беременных женщин может сыграть существенную роль в антиоксидантной защите против окислительного стресса, который возникает в результате метаболитечских процессов плаценты и полиморфонуклеарных лейкоцитов.

Обнаружены механизмы, ответственные за выживание плода в матке матери, предотвращающие негативные последствия атак материнских иммунных клеток при их непосредственном контакте.

На данный момент ведутся дебаты об иммунном отторжении плода, как о возможной причине неимплантации эмбриона или спонтанного аборта. Удаление эпифиза, или любая другая операция, уменьшающая синтез мелатонина и секрецию, так как постоянный свет или денервация эпифиза, одновременно угнетает клеточный и гуморальный иммунитет, который частично может быть восстановлен введением экзогенного мелатонина.

Иммуномодуляторная и антиапоптотическая роль мелатонина выражена в основном через регуляцию активности Т-хелперов

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 242 29.10.2015 12:26:14
Process Black

лимфоцитов (Th), NK-киллеров и моноцитов. Прямое действие мелатонина на иммунную систему человека возможно благодаря присутствию особых участков связывания мелатонина на лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах. Thl/Th2 баланс цитокинов с доминированием Th2 является наиважнейшим механизмом, предопределяющим выживание плода в матке матери. Физиологически ритм мелатонина коррелирует с ритмикой Thl/Th2 баланса, и мелатонин стимулирует Th2 иммунную активность. Недавно, регуляторные Т-клетки (Treg) были предложены как важные участники толерантности в течение всего существования плода. CD4+/CD25+ регулируемые Treg, являются уникальной популяцией Т-клеток, также играющей важную роль в аутоиммунной защите и толерантность к аллогенам органов плода. Мелатонин стимулирует пролиферацию Th (CD4+) лимфоцитов и Т-лимфоцитов.

NK-клетки — предсуществующие иммунные клетки, присутствующие на эндометрии в лютеиновую фазу и в течение ранней беременности.

90% NK-клеток являются CD56dim клетками, тогда 90% клеток матки — CD56bright, которые имеют низкую активность, не способны уничтожить трофобласт и продуцируют цитокины, которые стимулируют трофобласт к развитию и созреванию. Существует баланс CD56dim/CD56bright клеток. У женщин перенесших аборт уровень CD56dim выше, чем у беременных. Мелатонин увеличивает количество NK-клеток, их пролиферацию и активность. Но регулирует ли он соотношение CD56dim/CD56bright, до сих пор остается неясным.

Прогестерон также необходим для поддержания беременности.

На ранних этапах его источниками являются желтое тело и плацента. Переключение продукции прогестерона между желтым телом и плацентой происходит на 8–9 неделе вынашивания, причем редукция желтого тела на 7–8 неделе, когда плацента не включилась полностью в работу, приводит к понижению прогестерона в крови и следующему за этим аборту. Благодаря наличию участков связывания мелатонина на гранулезных клетках и клетках желтого тела, он обладает способностью прямого влияния на стероидогенез. Мелатонин стимулирует секрецию прогестерона в гранулезном слое клеток и/или клетках желтого тела. Увеличение концентрации мелатонина в лютеиновую фазу сравнимо с увеличением его в фолликулярную фазу менструального цикла. Уровень имплантации снижается у пи-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 243 29.10.2015 12:26:15
Process Black

неалэктомированных крыс. В то время как мелатонин, хорионический гонадотропин (hCG)/LH, пролактин, цитокины, ростовые факторы стимулирует выработку прогестерона, простагландины F-2α, окситоцин, другие цитокины и активные формы кислорода (АФК) супрессируют продукцию мелатонина. Мелатонин ингибирует продукцию простагландинов у овец, мелатонин увеличивает секрецию пролактина и понижает уровень АФК.

Мелатонин и преэклампсия

Преэклампсия — одно из самых важных нарушений в течение беременности. Преэклампсия характеризуется гипертензией, вызываемой беременностью (более 140/90) и наличием протеинурии (более 300 мг в день), возникающей, как правило, во второй половине беременности. В среднем в мире этим заболеванием страдают 5–7% беременных матерей. Потенциальные последствия этих заболеваний: малый вес, недоразвитость или даже смерть плода. У матери это заболевание проявляет себя почечной недостаточностью, HELLP (гемолиз, повышение печеночных энзимов, тромбоцитопения), печеночной недостаточностью, церебральным отеком и в редких случаях приводит к летальному исходу. На 10–12 неделе вынашивания, изменения в плаценте приводят к окислительному взрыву. Аномалии в плацентации приводят к преэклампсии и выкидышам. Преэклампсия характеризуется повышенным уровнем оксидативного стресса и повышенным количеством свободных радикалов. Повышенный уровень оксидативного стресса может привести к преэклампсии (Рапопорт С.И., Голиченков В.А. и соавт., 2009 г.).

Преэклампсию можно разделить на две стадии: первая — продуцирование плацентой цитотоксических факторов, в том числе и свободных радикалов, продуцируемых плацентарными митохондриями, вторая — материнский ответ на токсичные факторы плаценты формированием высокотоксичных ROS (АФК). Аномалии плацентации приводят к ишемии плаценты, которая в свою очередь приводит к сильному плацентарному окислительному стрессу. Окисление липидов АФК приводит к образованию пероксидов и гидропероксидов липидов, которые формируют липротеины, и, перемещаясь, образуют цепочку пероксидации липидов, что означает систематический окислительный стресс.

У женщин, страдающих преэклампсией, отмечают значительно больший уровень малодиалдегида. В тоже время уровень антиок-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 244 29.10.2015 12:26:15
Process Black

сидантов при преэклампсии меньше. Понижен уровень глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, витаминов С и Е. Кроме того, было показано, что концентрация мелатонина в ночное время у женщин с данным заболеванием после 32 недели вынашивания значительно ниже, чем у здоровых женщин. Мелатонин значительно понижает уровень оксидативного стресса в мозге, матке, тимусе, легких, почках до уровня небеременных крыс, понижает уровень NOS и ROS в эндотелии матки и маточных артериях. Мелатонин играет роль кардиоваскулярного регулятора, с его ночным пиком совпадает кардиоваскулярная активность. Удаление пинеальной железы у крыс приводит к повышению давления, выравнивающемуся при введении экзогенного мелатонина. Также было показано, что у женщин с преэклампсией отсутствует циркадианный характер ритмики мелатонина, а его потеря в здоровом состоянии может привести к развитию заболевания, особенно если ночной уровень гормона значительно меньше, чем в норме. Следовательно, мелатонин может быть востребован в терапии антиэклампсии в качестве антиоксиданта, как используются витамины С и Е.

Мелатонин и плодная гипоксия

Понижение изменчивости частоты сердечных сокращений плода прежде трактовались как последствие развития в условиях гипоксии и ацидоза. Ныне определение маточного артериального кислотно/щелочного статуса применяется достаточно широко для оценки перинатальной асфиксии. Размягчение мозгового вещества (некроз) вокруг боковых желудочков (Periventricular leukomalacia — PVL) яляется основным субстратом для церебрального паралича, характеризующегося глубоким поражением белого вещества мозга, сопровождающегося большими областями некроза, что влияет на дальнейшее развитие мозга и когнетивные способности. Этиология процесса повреждения белого вещества до конца не ясна, но известно, что ишемия/реперфузия, а также свободные радикалы и токсичные цитокины (особенно эпидемиологически ассоциированные с PVL материнской инфекцией) играют важную роль в данном процессе. В тканях, подвергнувшихся гипоксии, формируются разнообразные формы свободных радикалов, которые могут привести к патологии, включая как нейрологические повреждения, так и повреждения множества других типов тканей. Последние исследования показали связь между повышением уровня свободных радикалов и пери-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 245 29.10.2015 12:26:15
Process Black

натальной гипоксией. В работе Wang W. et al. (1996) показана связь между кислотно-щелочным балансом и продукцией перекисного окисления липидов, показателя степени окисления мембраны. Причем второй показатель является более чувствительным показателем окислительного стресса, чем данные измерения кислотно-щелочного баланса. Исследования Rogers M.S. et al. (1997) демонстрируют, что клеточное повреждение, вызванное активностью свободных радикалов, является следствием гипоксии и реперфузии в течение родовых схваток и предлагает использовать уровень перекисного окисления липидов как маркер плодной гипоксии. В норме клетки и ткани защищены от нарушений липидов с помощью антиоксидантов, SOD, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-пероксидазы. Уровень этих антиоксидантов поддерживается и увеличивается в течение беременности за счет плаценты и плода и резко падает во время родовых схваток Их уровень, как показала группа Okatani et al., (2000), в значительной степени зависит от суточного уровня экспрессии мелатонина у крыс.

У взрослых животных мелатонин выступает в роли нейропротектора при фокальной церебральной ишемии. Введение мелатонина в концентрации 10 мг/кг уменьшает активность микроглии после воспаления, вызванного каиновой кислотой у крыс, уменьшает повреждения в концентрации 5 мг/кг, причиняемых PVL, в концентрации 20 мг/кг снижает уровень сепсиса у неонатальных крысят и понижает уровень малондиальдегида, а также нитрита/нитрата в крови. В концентрации 10 мг/кг мелатонин снижает уровень окислительного повреждения липидов, ДНК и митохондрий в мозге до нормального уровня у плода, увеличивает экспрессию антиапоптотических генов группы Bcl-2, защищая липиды от пероксидного окисления и последующего апоптоза клеток. Мелатонин снижает уровень пероксида •OH в матке при возникновении асфиксии уже в концентрации 1 мг/кг.

Мелатонин в лечении патологического климакса

Десинхронизация циркадной периодичности эпифиза, которая выражается в прогрессивном снижении ночных пиков мелатонина, может быть связана с началом и развитием менопаузы. Возрастное снижение мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и прогрессивном угасании фертильной функции женщины

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 246 29.10.2015 12:26:16
Process Black

(Oosthuizen G.M., 2001; Rohr U.D., 2002). С биоритмологической позиции климактерический синдром является клинической реализацией дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма. Российскими исследователями (Мальцева Л.И. и др., 2007) в клиническом исследовании было показано, что введение лекарственных препаратов мелатонина (Мелаксен) в схему лечения (в виде монотерапии или в комбинации с препаратами ЗГТ в зависимости от степени тяжести заболевания) позволяет добиться быстрых и устойчивых результатов у женщин с климактерическим синдромом. Так, у женщин с легкой формой климактерического синдрома, получавших Мелаксен как монотерапию, повторная оценка клинических, гормональных и биохимических показателей уже через 1 мес. выявила положительную динамику. Уровень гормонов крови приблизился к контрольным показателям, ФСГ снизился в 2,29 раза, ЛГ — в 2,1 раза. При исследовании липидного спектра крови до и после терапии Мелаксеном наблюдалась тенденция к снижению общего холестерина и индекса атерогенности, при этом не изменялось количество ЛПВП. Повторное исследование липидного спектра крови, проведенное через 2 мес. после отмены мелатонина, выявило нормализацию уровня триглицеридов, а количество ЛПНП не возросло. У женщин с тяжелым климактерическим синдромом и неполным эффектом от ГТ весьма эффективной оказалась комбинированная терапия ГТ и Мелаксеном. Все гормональные, биохимические и медиаторные сдвиги, обнаруженные у женщин этой группы до начала лечения, нормализовались уже через месяц проводимой терапии: ФСГ снизился в 2,4 раза, ЛГ — в 2 раза, уровень эстрадиола увеличился в 2 раза и составил 72,59 ± 17,55 мг/мл, что максимально соответствует нормальным значениям. Кроме того, у них произошло выраженное снижение количества катехоламинов (адреналина и норадреналина) в суточной моче и максимальная нормализация этих параметров уже через 1 мес. лечения. Вероятно, действуя на одни и те же причины развития климактерического синдрома, но с помощью разных механизмов, комбинированная терапия приводит к более быстрой нормализации гормональных и медиаторных сдвигов. Субъективно женщины отметили улучшение настроения, повышение работоспособности и чувства психологического комфорта. Индекс Куппермана снизился в 3 раза и максимально приблизился к контрольным значениям (16,88 ± 2,63 балла).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 247 29.10.2015 12:26:16
Process Black

10.1.7. Другие свойства и лечебные эффекты мелатонина

Влияние мелатонина на геном

Наряду с функциями передатчика циркадных ритмов и антиоксиданта, мелатонин также является важным модулятором транскрипционной активности генов. Экспрессия рецепторов мелатонина в тканях весьма существенна для реализации его избирательного действия. Выявлен довольно широкий спектр рецепторов мелатонина, локализующихся как на поверхности клеточных мембран (Mel1a (Mt1), Mel1b (Mt2), Mel1c), так и в клеточном ядре (RZR/RORa и NR1F2 (RZR/RORb)), что обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона в организме. Полагают, что существование множественных изоформ рецепторов мелатонина обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития организма В последние годы было установлено, что мелатонин влияет на активность многих генов в ЦНС, прежде всего в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ), в pars tuberalis гипофиза и некоторых периферических тканях. Взаимодействие мелатонина с так называемыми «часовыми» генами (Per, Clock, Bmal, Cry и др.) определяет фотопериодический контроль циркадных и сезонных изменений физиологических функций организма Прогресс в развитии методов молекулярной биологии (в частности, метод микрочипов ДНК) оказал существенное влияние на понимание механизма действия мелатонина. В одном из первых исследований, основанных на этом методе, было изучение влияния мелатонина на экспрессию генов в пигментном эпителии сетчатки и ретинальных нейронах. Было установлено, что в нейронах сетчатки мелатонин стимулирует экспрессию 6 и подавляет экспрессию 8 генов из 8000 изученных, тогда как в пигментном эпителии 15 генов стимулировались, а 2 подавлялись. Мы изучали влияние мелатонина на экспрессию более 15000 генов в сердце мышей CBA. Анализ позволил идентифицировать 212 транскриптов (<1,4% от всех исследованных клонов) с существенно измененной экспрессий клонов. Среди них экспрессия 146 генов стимулировалась, а 66 генов угнеталась более чем в 2 раза. Среди этих генов были прежде всего гены, контролирующие клеточный цикл, адгезию и транспорт. Эти данные соответствуют сведениям о влиянии мелатонина на клеточную пролиферацию, апоптоз и адгезию. Примечательно, что мелатонин существенно влиял на экспрессию ге-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 248 29.10.2015 12:26:16
Process Black

нов, относящихся к онкогенезу (e.g. Mybl1, Rasa1, Mllt3 and Enigma homolog 2) и обмену кальция (Kcnn4 and Dcamkl1).

Важно отметить, что было обнаружено существенное влияние мелатонина на экспрессию некоторых митохондриальных генов, в частности, генов, кодирующих 16S рибосомальную РНК (mt-Rnr2), субъединицы I и III цитохрома с оксидазы (mt-Co1, mt-Co3) и NADH-дегидрогеназы 1 (mt-Nd1), которую он стимулировал, и субъединицу 6 АТФ синтазы, активность которой он угнетал.

При изучении эффекта мелатонина в мозге мышей было выявлено, что его введение модифицирует экспрессию лишь 38 из почти 17000 изученных генов (< 0,3%). Среди них стимулировалась активность 5 генов и угнеталась — 33 генов. Нами обнаружен только один ген, на который мелатонин оказывал действие как в сердце, так и в мозге — это ген NADH дегидрогеназы 4 (mt-Nd4), кодируемый митохондриальным геномом. Сравнительный анализ действия мелатонина на генную экспрессию в сердце и мозге мыши соответствуют наблюдениям о тканеспецифическом характере биологических эффектов мелатонина и свидетельствуют о важной роли митохондриальных генов в действии мелатонина на ткани-мишени.

Мелатонин, сон и инсомнин

Одним из основных действий мелатонина является регуляция сна, его даже называют «гормоном сна». Концентрация его в крови нарастает с наступлением темноты и достигает своего максимума за 1–2 ч до пробуждения. В это время сон человека наиболее глубокий, а температура тела достигает своего минимума. С возрастом активность эпифиза снижается. Это приводит к ухудшению здоровья и качества жизни человека — количество мелатонина уменьшается, сон становится поверхностным и беспокойным, возможна бессонница.

Надо отметить, что качество сна тесно связано с заболеваниями мозга, памятью. Известно, что нарушения сна — одно из самых распространенных проявлений различных сосудистых заболеваний: артериальной гипертонии, атеросклероза мозговых и сердечных сосудов, хронической сосудистой недостаточности мозга и т.д. Это также приводит к развитию истерических состояний, раздражительности, ухудшению настроения, вегетативным дисфункциям. Мелатонин способствует устранению бессонницы, предотвращает нарушение суточного режима организма и биоритма.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 249 29.10.2015 12:26:17
Process Black

В поддержании нормального циркадного ритма у человека участвует мелатонин — гормон шишковидной железы. В ходе возрастных инволютивных изменений в ЦНС секреция этого гормона снижается, что сопровождается нарушениями сна, памяти, внимания, адаптации к смене часовых поясов. Мелаксен, будучи синтетическим аналогом мелатонина, позволяет нормализовать уровень содержания этого гормона в ЦНС.

Целью исследования ставилось выяснение безопасности и эффективности мелаксена у больных с инсомниями (Н.Н. Яхно, 1997).

В ходе исследования изучалось влияние мелаксена на ночной сон, на общее самочувствие больных и определялись побочные действия и переносимость препарата.

В исследование были включены 30 больных с нарушением сна. Испытуемые были разделены на две возрастные группы: 45–60 лет и 61–75 лет (по 13 и 17 человек соответственно). Представленность мужчин и женщин в каждой группе была в среднем равной.

Инсомния у больных первой группы сочеталась с артериальной гипертензией у 9 больных, с головными болями — у 3 больных и с ИБС — у 2 больных. У пациентов второй группы нарушения сна со-

Таблица 1.

Динамика показателей гериатрической шкалы Сандоз на фоне терапии мелаксеном

Симптомы	До лечения	После лечения	% до и после лечения
Ясность сознания	4,7	3,2	28
Память на текущие события	3,9	2,9	29
Беспокойство	3,7	2,4	38
Депрессия	4,4	2,7	33
Эмоциональная лабильность	4,1	2,4	39
Поведенческая мотивация	3,8	3,1	22
Контактность	4,3	3,4	20
Социальная активность	3,85	2,9	22
Передвижение	3,8	3,3	9
Аппетит	3,0	2,6	18
Головокружение	3,3	2,7	32
Усталость	4,6	2,8	38
Головная боль	4,0	3,1	32
Сон	4,6	2,2	45
Нарушения слуха	3,1	3,0	10

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 250 29.10.2015 12:26:17
Process Black

четались с артериальной гипертензией — у 15 больных, с ИБС — у 6 больных и с головными болями — у 5 пациентов.

В исследования включались пациенты, отвечающие следующим критериям:

1) мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет;
2) наличие эпизодических нарушений сна;
3) способность к относительно адекватной оценке собственного состояния и удовлетворительному заполнению клинических тестов;
4) формальное согласие на участие в испытаниях.

Критериям исключения из исследования служили:

1) беременность, лактация;
2) онкологические заболевания, лейкемия, лимфогранулематоз, миеломная болезнь;
3) постоянный прием избыточного количества снотворных препаратов;
4) прием циклоспорина.

В ходе испытания у всех больных до и после лечения препаратом мелаксен проводилась комплексная клиническая и инструментальная оценка их состояния с применением следующего набора клинических шкал:

1) специализированной балльной анкеты, где больные каждое утро отвечали на вопросы о характере и качестве их сна с указанием времени засыпания, количестве пробуждений и т. п.;
2) гериатрической шкалы Сандоз;
3) теста САН (Самочувствие. Активность. Настроение.).

Больные первой группы (45–60 лет) принимали мелаксен в дозе 3 мг однократно за полчаса до сна на ночь. Пациенты второй группы (61–75 лет) принимали мелаксен в дозе 4,5 мг однократно за полчаса до сна на ночь. Длительность лечения составила 1 месяц. В процессе исследования больные дополнительно не получали нейротропных или психотропных средств. У больных с артериальной гипертонией проводилась гипотензивная терапия с использованием капотена в дозе 75 мг/сут., коринфара в дозе 20–60 мг/сут. и фуросемида в дозе 40 мг/сут. У больных с ИБС проводилось лечение нитросорбидом в дозе 30 мг/сут.

Анализ сомнологического анамнеза позволил установить, что у пациентов первой группы нарушения сна были связаны с :

- эмоциональным стрессом — 9 больных;

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 251 29.10.2015 12:26:17
Process Black

- болями в спине — 2 больных;
- паническими атаками — 2 больных.

У пациентов второй группы инсомния возникала как следствие:

- эмоционального стресса — 10 больных;
- болей в спине — 4 больных;
- ипохондрических переживаний и неприятных жизненных событий — 3 больных.

Частота инсомнии у больных как в первой, так и во второй группе составила 3–4 раза в неделю. Продолжительность инсомнии на момент исследования в обеих группах была в среднем равной и составила 1,5 года. В первой группе 90% больных жаловались на трудности засыпания и 80% — на поверхностный сон. Во второй группе 95% больных отмечали трудности засыпания, 75% жаловались на поверхностный сон и трудности засыпания после раннего пробуждения, у 85% больных этой группы отмечалось раннее пробуждение.

Исследование психоповеденческой сферы по шкале Сандоз и теста САН продемонстрировало, что у всех больных в обеих группах отмечались множественные нарушения в психоповеденческой сфере : в виде нарушений сна (4,6 балла), когнитивных процессов (4,4 балла), снижения памяти на текущие события (3,9 балла), беспокойства (3,7 балла), усталости (4,6 балла), снижения настроения (4,8 балла), эмоциональной лабильности (4,1 балла), головокружения (3,3 балла), головных болей (4,0 балла).

Исследование ночного сна с помощью специализированной балльной анкеты выявило у всех больных обеих групп выраженные нарушения засыпания (2,1 балла), снижение продолжительности сна (2,4 балла), частые ночные пробуждения (1,9 балла), ухудшение общего самочувствия после пробуждения утром (2,1 балла).

На фоне терапии мелаксеном отмечены достоверные улучшения основных параметров ночного сна. При этом одновременно положительная динамика была зарегистрирована в сфере когнитивных, мнестических, поведенческих и аффективных процессов.

Анализ основных показателей гериатрической шкалы Сандоз и теста САН на фоне терапии мелаксеном выявил положительную динамику в виде улучшения качества ночного сна (48%), когнитивных процессов (33%), мнестических функций (29%), снижения беспокойства (38%), эмоциональной лабильности (39%), уменьшения чувства усталости (38%), снижения частоты головных болей и головокружения (32%), повышения настроения (32%).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 252 29.10.2015 12:26:18
Process Black

Данные специализированной анкеты по изучению субъективных характеристик ночного сна после лечения мелаксеном достоверно отличались от показателей, полученных до лечения, и свидетельствовали о положительной динамике в виде: уменьшения времени засыпания (3,7 балла), увеличения продолжительности ночного сна (3,6 балла), снижения частоты ночных пробуждений (4,4 балла), улучшения самочувствия после утреннего пробуждения (4,3 балла), появления более ярких и эмоционально насыщенных сновидений. Все пациенты отмечали улучшение общего качества сна на фоне терапии мелаксеном.

Как побочное действие отмечалась дневная сонливость, которая прошла самостоятельно через 5–7 дней без отмены препарата, была отмечена у 8 больных в начале лечения мелаксеном. Других побочных эффектов не было зарегистрировано.

Из всех исследованных пациентов очень хороший (5 баллов) и хороший эффект (4 балла) от лечения мелаксеном отмечен у 24 больных (80%). У пациентов молодого возраста была отмечена тенденция к более выраженной положительной динамике по сравнению с испытуемыми пожилого возраста.

В ходе проведенного исследования было отмечено, что заместительная терапия мелаксеном в дозе 3–4,5 мг однократно на ночь у больных с инсомниями нормализует нарушенный цикл сон — бодрствование. Это проявляется в значительном улучшении засыпания, снижении числа ночных пробуждений, увеличении продолжительности ночного сна и улучшении общего самочувствия при утреннем пробуждении. Одновременно назначение мелаксена оказало положительное влияние на интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу.

Одним из основных терапевтически значимых направлений, связанных с применением мелатонина в медицине, является использование его препаратов для нормализации нарушений сна и предупреждения / лечения десинхронозов, обусловленных нарушением светового режима. Проведенные сомнологические исследования позволяют говорить о существовании у мелатонина отчетливых гипногенных свойств и рекомендовать его в качестве снотворного средства. Снотворные свойства мелатонина тесно связаны с его хронотропной активностью, с формированием основополагающего суточного биоритма. Нормализации сна также способствует имеющиеся у мелатонина противотревожная и анксиолитическая активность. При-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 253 29.10.2015 12:26:18
Process Black

ем мелатонина вызывает чувство успокоения и понижение тревожности. Как установлено на экспериментальной модели конфликтной ситуации (Арушанян Э.Б. и др., 1993), мелатонин ослабляет у экспериментальных животных тревожное поведение, понижает страх перед болевым наказанием. Возникающее противотревожное действие по своей выраженности вполне сопоставимо с эффектом эталонного анксиолитика диазепама. Происхождение такого действия зависит от усиления тормозных процессов в лимбических структурах головного мозга за счет мобилизации мелатониновых рецепторов. Другой причиной противотревожных и одновременно антистрессорных возможностей эпифизарного гормона служат сопряженные отношения эпифиза с гипоталамо — гипофизарно — адренокортикальной системой. При стрессировании эпифиз посредством мелатонина начинает демонстрировать сдерживающий контроль над секрецией кортикостероидов, отсутствующий в нормальных условиях. В последние годы у мелатонина выявлена способность оптимизировать когнитивную деятельность мозга и одновременно противодействовать патологическим процессам, обусловливающим ее нарушения. В исследованиях на животных и людях были показаны мнемотропные свойства мелатонина, в том числе способность ослаблять расстройства памяти в форме амнезии (Арушанян Э.Б., 2005). Антиамнезическое действие мелатонина отчетливо проявляется при необходимости защиты нейронов от ишемического повреждения. Кратковременная глобальная ишемия мозга, нарушавшая обучение и рабочую память у животных в лабиринте, провоцировала менее выраженные морфологические и поведенческие сдвиги при введении мелатонина. Улучшение мозговой деятельности мелатонином может определяться несколькими механизмами: антиоксидантным действием, ослаблением глутаматной нейротоксичности, активированием факторов роста нейронов и ограничением апоптоза нервных клеток. Эти свойства делают мелатонин препаратом выбора для лечения нарушений сна у пожилых людей и у больных с сосудистыми заболеваниями мозга.

Исследование, проведенное в Федеральном центре сомнологических исследований (Левин Я.И., 2006), продемонстрировало эффективность и безопасность терапии мелаксеном для нормализации нарушений сна у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Пятнадцать больных в острейшем периоде инсульта (из них 12 с ишемическим инсультом) и с инсомнией с инвер-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 254 29.10.2015 12:26:18
Process Black

сией цикла сна (с бодрствованием в ночное время и сонливостью в дневное) получали мелаксен по 3 мг за 30 мин. до сна на ночь в течение 14 дней. По данным анкетирования было установлено, что по окончании курса лечения мелаксеном у пациентов улучшилось качество сна, увеличилась суммарная балльная оценка ночного сна, исчезла дневная сонливость. По данным полисомнографии, увеличилась длительность сна, сократилось время засыпания, уменьшилось количество пробуждений. Препарат хорошо сочетался с другими лекарственными препаратами, которые назначались пациентам. Таким образом, исследователями сделан вывод о том, что мелаксен является препаратом выбора для лечения нарушений сна у больных с нарушением мозгового кровообращения. Инсомния признается одним из значимых факторов неэффективной терапии артериальной гипертонии (АГ). В ряде зарубежных исследований было выявлено, что у больных с сердечно — сосудистыми заболеваниями отмечается снижение синтеза мелатонина. Изучение связи между АГ, нарушениями сна и изменениями в психо — эмоциональной сфере было проведено на базах 50 и 81 ГКБ г. Москвы (Любшина О.В. и соавт., 2006). В исследование вошли 176 стационарных пациентов в возрасте старше 18 лет с документированной АГ. На 1–м этапе исследования изучалась зависимость структуры сна от уровня АД пациентов. На 2–м этапе проведена медикаментозная коррекция нарушений сна у 88 пациентов с АГ. Пациенты рандомизированно были разделены на 2 группы в зависимости от назначенной терапии: 1–я группа (44 человека) получала мелаксен в дозе 3 мг однократно на ночь, 2–я группа (44 человека) получала циталопрам 20 мг однократно на ночь. В результате исследования было установлено, что (1) у 77,2% больных АГ пропорционально степени повышения АД отмечаются нарушения сна, в том числе у большей половины — выраженная инсомния, проявляющаяся: удлинением латенции ко сну, снижением эффективности сна и повышение индексов РЭА и апноэ; (2) частота и характер нарушений сна зависят от вида гипотензивной терапии. У пациентов, получающих атенолол или нифедипин, инсомния встречается в 1,5–2 раза чаще, чем при применении эналаприла; (3) дополнительное использование циталопрама или мелатонина, особенно у больных АГ в возрасте до 60 лет и при длительности заболевания менее 15 лет, приводят к улучшению субъективной оценки качества сна на 72,8 и 79,5% соответственно, уменьшению количества больных с легкой депрессией на 29 и 12% соответственно. При

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 255 29.10.2015 12:26:18
Process Black

полисомнографическом исследовании выявлено, что после назначения мелаксена отмечались снижение времени засыпания ($p = 0,03$), тенденция к увеличению представленности глубоких стадий сна ($p = 0,7$). Фаза быстрого сна увеличилась до нормы ($p = 0,02$), индекс РЭА уменьшился по сравнению с исходным почти в 2 раза ($p = 0,06$); (4) у больных АГ с выраженными нарушениями сна коррекция инсомнии циталопрамом или мелатонином приводит к повышению эффективности антигипертензивной терапии. После 4–недельного лечения мелаксеном достоверно снизились среднесуточные значения САД и ДАД до $137,4 \pm 7,8$ (7,4%) и $79,3 \pm 11,9$ мм рт. ст. (6,8%), максимальные — до $168,6 \pm 5,9$ (5,7%) и $99,4 \pm 8,6$ мм рт. ст. (8,2%) соответственно. Достоверно уменьшился индекс времени САД и ДАД в этот период времени до $42,6 \pm 6,9$% и $37,9 \pm 5,7$%, а индекс площади САД и ДАД — до $167,5 \pm 13,2$ (37,8%) и $55,4 \pm 8,6$ (39,6%) соответственно (5). Установлено, что, несмотря на то, что и мелаксен, и циталопрам достоверно снижают как величину, так и скорость утреннего подъема АД, полученные данные указывают, что циталопрам в меньшей степени влияет на уменьшение скорости подъема АД в утренние часы, чем мелаксен ($p < 0,05$). Таким образом, мелаксен является весьма перспективным препаратом для коррекции сна у больных с АГ, так как помимо положительного влияния на структуру сна он оказывает благоприятное влияние на течение АГ.

Мелатонин у работающих в ночные смены

Данные о циркадном ритме мелатонина у работающих в ночные смены или исключительно в ночные смены не однозначны — от неизменности данного ритма (то есть, начиная от того, что, несмотря на бодрствование — работу ночью, мелатонина в этот период продуцируется больше — Grundy A. et al., 2009) до его инверсии. Многое, видимо, здесь связано со степенью искусственной освещенности во время работы. A.N. Viswanathan и E.S. Schernhammer (2009), разделяя мнение о снижении продукции мелатонина при работе ночью, вместе с тем считают зависимость этой продукции от продолжительности сна недоказанной.

S. Folkard (2008) в своем ревю отмечает, что работа исключительно в ночные смены совсем еще не является гарантией перестройки циркадного ритма мелатонина. Лишь у четверти из всех исследуемых произошла инверсия рассматриваемого ритма. Отмечены большие индивидуальные особенности.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 256 29.10.2015 12:26:19
Process Black

M. Gibbs с соавт. (2002) изучали вопрос изменения циркадного ритма выделения 6-сульфатоксимелатонина в группе работающих 7 дней в дневные смены и затем 7 дней в ночные. К концу ночного цикла акрофаза 6-сульфатоксимелатонина сдвигалась с 05 часов на 10, в то время как к концу дневного цикла таковая не менялась.

Делаются попытки (Burgess H.J. et al., 2002) снизить во время ночной работы продукцию мелатонина и тем самым улучшить качество работы путем усиления ночной освещенности рабочего места.

Исследования Цфасмана А.З. и соавт., (2013) по суточному ритму мелатонина при депривации ночного сна дали следующие результаты. Определялся продукт мелатонина 6-сульфатоксимелатонин в моче отдельно в дневной и ночной периоды (за периоды 09–01 и 01–09 часов, что примерно соответствует продукции мелатонина за 07–23 и 23–07 часов).

В исследование были включены лица с нормальным (преимущественно с «высоким нормальным») АД, находившиеся в клинических условиях, не получающие каких-либо препаратов и не имеющие серьезной патологии, которая могла бы повлиять на результаты исследования. Исследование проводилось у каждого дважды: в сутки с нормальным режимом и в сутки с депривацией сна.

На рис. 1 можно видеть, что в контрольные сутки со сном ночью у всех исследованных уровень (количество) 6-сульфатоксимелатонина (соответственно продукции мелатонина) ночью существенно выше, чем днем. В среднем ночная величина составила 75% от суточ-

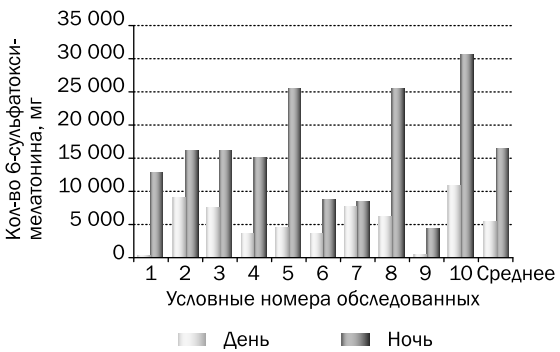


Рис. 1. Количество 6-сульфатоксимелатонина в моче за дневной и ночной периоды при обычном ритме жизни со сном ночью (n – 10; достоверность различий средних $p < 0,01$)

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 257 29.10.2015 12:26:19
Process Black

ной. Это подтверждает хорошо известный факт основной продукции мелатонина во время сна ночью.

При депривации ночного сна ситуация менялась (рис. 2 и 3): ночное количество 6-сульфатоксимелатонина практически было равным дневному, составляя в среднем лишь 53% от суточного.

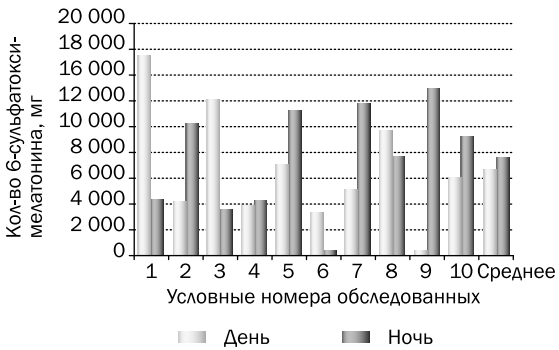


Рис. 2. Количество 6-сульфатоксимелатонина в моче за дневной и ночной периоды при депривации ночного сна (n – 10; достоверность различия средних практически отсутствует p – 0,7)

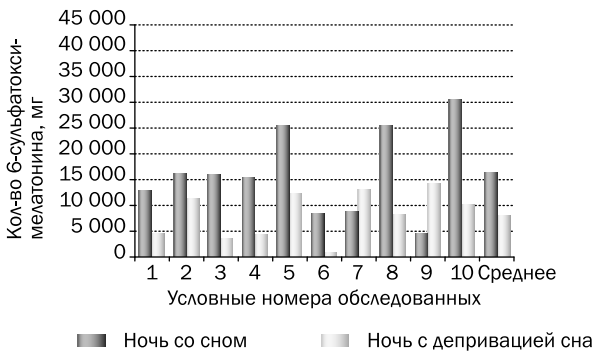


Рис. 3. Количество 6-сульфатоксимелатонина в моче за ночной период во время сна и при депривации сна (n – 10; достоверность различий средних p < 0,05)

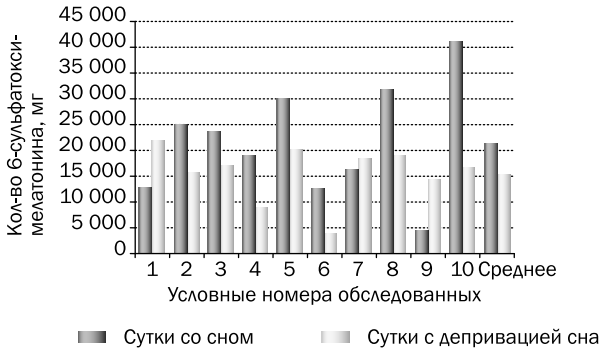


Рис. 4. Количество 6-сульфатоксимелатонина в моче за сутки при обычном образе жизни со сном ночью и с депривацией сна (n – 10; достоверность различий средних $p < 0,05$)

Суммарное выделение за сутки 6-сульфатоксимелатонина (рис. 4), отражающее продукцию мелатонина, при депривации сна в сравнении с контрольными сутками значимо ниже (на 30%). Это также неблагоприятно для здоровья в многоплановом направлении.

Мелатонин, память, интеллект и стрессозащитная функция

Мелатонин обладает выраженными антиоксидантными свойствами, благодаря которым он защищает наш мозг от дегенеративных процессов. Не секрет, что у человека с годами ухудшаются процессы обучения, падает внимание, ослабевает память, замедляются процессы мышления, им трудно концентрировать внимание. Способствующих тому причин довольно много, и одна из наиболее вероятных, — ослабление деятельности железы эпифиза и ограничение выработки мелатонина, что ведет за собой снижение его защитных функций. Научные исследования выявили, что не только с возрастом, но и при ряде заболеваний, например при заболеваниях сердечно — сосудистой и нервной системы (атеросклерозе, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, мозговом инсульте, болезнях Паркинсона) уровень мелатонина в крови человека снижается. По современным данным, одной из причин тяжкого заболевания, проявляющегося выраженной потерей памяти (болезнь Альцгеймера), является снижение содержания мелатонина в мозговой ткани. Уче-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 259 29.10.2015 12:26:21
Process Black

ными установлено, что мелатонин улучшает память и познавательные процессы. Недавно была установлена способность мелатонина интенсифицировать деятельность мозга и одновременно противодействовать возрастным заболеваниям, вызывающим ее нарушения. Мелатонин может справляться даже с тяжелыми нейродегенеративными процессами. Например, у пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона длительный прием (3–4 месяца) мелатонина приводит к улучшению мозговой деятельности. Мелатонин положительно влияет на процессы запоминания (за счет устранения последствий ишемического повреждения нервных клеток), оптимизирует свето- и цветоразличительную способность глаз.

Наш организм способен к саморегуляции в неблагоприятных условиях стресса. Эпифиз — важный элемент антистрессорной «обороны» организма, и мелатонину отводится в этом важная роль фактора неспецифической защиты. У человека пусковым моментом при развитии стресса служат негативные эмоции. Мелатонин способствует ослаблению эмоциональной реактивности. К отрицательным последствиям стресса можно отнести усиление свободно-радикального окисления, в том числе и перекисного окисления липидов, повреждающего клеточные мембраны. Мелатонин является одним из самых эффективных компонентов антиоксидантной защиты центральной нервной систему от негативного влияния окружающей среды. Поэтому любой стресс сопровождается усилением активности эпифиза и мобилизацией стрессозащитной функции мелатонина. У людей со сниженным уровнем содержания мелатонина чаще развиваются депрессивные состояния. В некоторых исследованиях прием мелатонина при этих состояниях приводил к положительным результатам. Также в состоянии депрессии, люди страдают бессонницей — для того, чтобы погрузиться в сон также нужен мелатонин.

Мелатонин — замедлитель старения и стимулятор продолжительности жизни

В 20 лет организм находится на вершине развития: обменные процессы работают в полную силу, восстановление происходит за считанные часы, атака свободных радикалов с легкостью отражается. Но после 20 лет картина меняется. К 30 годам уровень основных гормонов снижается почти в два раза, в 50 — в пять раз. Замедляется обмен веществ, и вес уже не уходит так быстро, несмотря на титанические усилия в тренажерном зале. Появляются морщины. Конечно,

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 260 29.10.2015 12:26:21
Process Black

это не смертельно. В то же время сокращается скорость синтеза белка — ткани и органы теряют способность восстанавливаться. Другими словами, с каждым годом они все сильнее «изнашиваются». И последнее — с возрастом клетки все хуже сопротивляются воздействию свободных радикалов. Вы видели, как ржавчина разъедает металл? Это крайний пример, но свободные радикалы оказывают аналогичное воздействие. Одна из проблем старения заключается в том, что чем старше человек, тем чаще ставятся такие диагнозы, как «гипертоническая болезнь», «атеросклероз», «ишемическая болезнь сердца», «инфаркт», «острое нарушение мозгового кровообращения», «хронический холецистит или панкреатит». С каждым годом состояние ухудшается и риск растет. Кроме того, с годами у человека появляется склонность к вялому, хроническому течению болезней. С возрастом также повышается лекарственная нагрузка на организм, а это означает новые побочные эффекты и болезни.

Возрастная динамика содержания мелатонина в организме человека

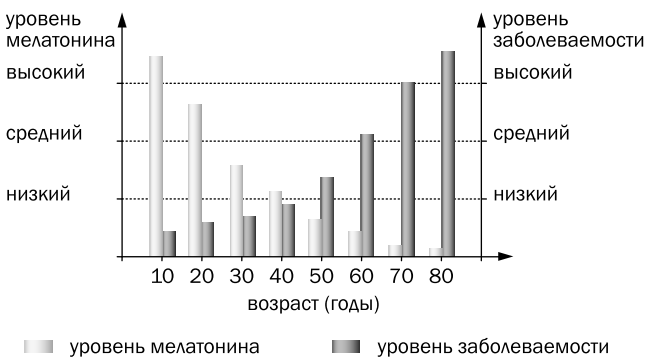


График составлен на основе научных материалов, посвященных анализу возрастной подверженности хроническим заболеваниям и изменениям содержания мелатонина в крови. Мелатонин позволяет

эффективно мобилизовать защитные и адаптационные ресурсы организма, предупредить возникновение длительно текущих заболеваний (в том числе онкологических), характерных для людей старше 40 лет, или существенно облегчить их состояние. Кроме того, мелатонин помогает людям старшей возрастной группы противостоять полиморбидности — нескольким заболеваниям одновременно. Мелатонин активизирует и восстанавливает защитные ресурсы организма на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Он снижает выработку гормонов, ослабляющих организм и создающих фон для возникновения и прогрессирования многих заболеваний, стимулирует иммунный надзор, предупреждает развитие метаболического синдрома. Одновременно активируется антиоксидантная защита и подавляется выработка свободных радикалов. Мелатонин хорошо переносится. Это особенно важно для пожилых людей, поскольку в их организме могут быть отклонения в процессах всасывания, распределения, трансформации и выведения лекарственных средств.

Эксперименты на лабораторных животных показали, что при удлинении светового дня они начинали быстрее стареть: раньше начиналась менопауза, накапливались свободнорадикальные повреждения клеток, снижалась чувствительность к инсулину, развивались ожирение и рак. Старость — это то, чего боятся все люди без исключения. Но сегодня новейшие исследования ученых показали, что остановить процесс старения можно. Еще несколько лет назад ученые утверждали, что старение — это естественный процесс, который неподвластен воздействию чего бы то ни было. Но сейчас достоверно доказано, что процесс старения вызывается недостатком мелатонина. Известно, что после 25 лет начинают появляться так называемые возрастные болезни, и связано именно с недостатком данного гормона в человеческом организме. Мелатонин, по соотношению цена/эффект, занимает одно из первых мест среди средств для продления жизни. Ученые утверждают, что регулярный прием мелатонина после 25 лет способен продлить жизнь человека на треть. Для человека — это 15–20 лет дополнительной и более «качественной» жизни! Причем он не будет знать о старческих болячках и постоянной усталости. Мелатонин дарит людям бодрость духа и уверенность, так как он повышает защитные функции организма в целом. В Америки уже давно оценили значение мелатонина. Многие среднестатистические американцы перед сном принимают таблетку мелатонина, как буд-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 262 29.10.2015 12:26:22
Process Black

то это простые витамины. Вспомните миф, что у американцев жизнь начинается после 60-ти. А вы когда-нибудь обращали внимание на то, какие бодрые у них пенсионеры. Что сказать, наши старички им могут только позавидовать. Но сегодня и мы можем замедлить процесс старения с помощью мелатонина.

В последние годы появились убедительные доказательства нарушения экспрессии генов циркадного ритма при старении. При старении функция эпифиза снижается, что проявляется прежде всего нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции

У людей в возрастной группе 60–74 года у большинства физиологических показателей наблюдается положительный фазовый сдвиг циркадного ритма (~1,5–2 часа) с его последующей десинхронизацией у лиц старше 75 лет. С возрастом наблюдаются нарушения ритма секреции гормонов, температуры тела, сна и некоторых поведенческих ритмов. Нарушения циркадных ритмов играют большую роль в патогенезе заболеваний сердечно — сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта

Если эпифиз уподобить биологическим часам организма, то мелатонин можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход этих часов и снижение амплитуды которого приводит к их остановке. Пожалуй, более точно будет сравнить эпифиз с солнечными часами, в которых мелатонин играет роль тени от гномона — стержня, отбрасывающего тень от солнца. Днем солнце высоко и тень коротка (уровень мелатонина минимален), в середине ночи — пик синтеза мелатонина эпифизом и секреции его в кровь. При этом важно то, что мелатонин имеет суточный ритм, то есть единицей его измерения является хронологический метроном — суточное вращение Земли вокруг своей оси.

Если эпифиз — солнечные часы организма, то, очевидно, любые изменения длительности светового дня должны существенным образом сказываться на его функциях и, в конечном счете, на скорости старения. В ряде работ было показано, что нарушение фотопериодичности может приводить к существенному уменьшению продолжительности жизни.

Американские исследователи М. Хард и М. Ральф обнаружили, что золотистые хомячки с особой мутацией в гене, отвечающем за генерацию ритмических сигналов в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (а именно этими сигналами задается ритм продукции ме-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 263 29.10.2015 12:26:22
Process Black

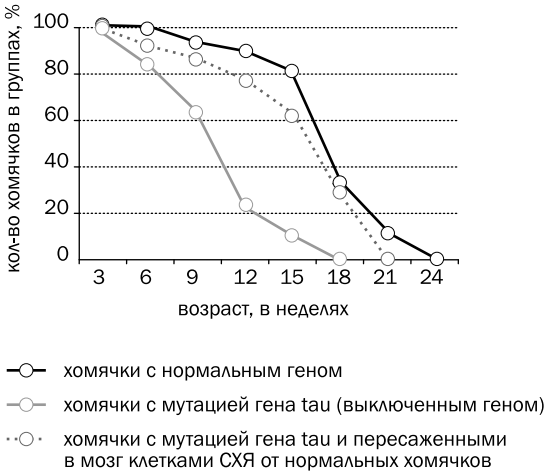


Рис. 5. Влияние мутации в часовом гене tau на продолжительность жизни хомячков

латонина), имели на 20% меньшую продолжительности жизни, чем контрольные. Когда же в головной мозг старых мутантных хомячков имплантировали клетки гипоталамуса плодов здоровых хомячков, было отмечено восстановление нормальной продолжительности жизни (рис. 5).

Разрушение супрахиазматических ядер приводит к сокращению продолжительности жизни животных. В этих ядрах проявляет свою активность целый набор уже упоминавшихся генов, называемых «часовыми» генами или генами циркадианого ритма. Нарушение функции одного из циркадианых генов, Per2, вызывает преждевременное старение и увеличивает чувствительность мышей к развитию опухолей. Мутации в другом гене циркадианого ритма, Clock, у мышей приводит к развитию ожирения и метаболического синдрома, а также к преждевременным нарушениям овуляторного цикла и снижению плодовитости.

В многочисленных исследованиях показана способность мелатонина замедлять процессы старения и увеличивать продолжительность жизни лабораторных животных — дрозофил, плоских червей, мышей, крыс.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 264 29.10.2015 12:26:23
Process Black

Определенный оптимизм вызывают публикации о способности мелатонина повышать устойчивость к окислительному стрессу и ослаблять проявления некоторых ассоциированных с возрастом заболеваний людей, таких как макулодистрофия сетчатки, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет.

Необходимы дальнейшие всесторонние клинические испытания мелатонина, которые, как нам представляется, существенно расширят его применение для лечения и профилактики возрастных заболеваний и, в конечном счете, преждевременного старения.

Бальзам для сердечно — сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Российские исследователи установили, что мелатонин снижает энергетические затраты миокарда и переводит его в более экономичный режим работы. Кроме того, получены доказательства способности мелатонина оказывать защитное влияние на сердце. Так, у пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с артериальной гипертензией, получавших дополнительно к основному лечению мелатонин, антиишемическое воздействие на сердечную мышцу было интенсивнее, что подтверждалось данными ЭКГ. Кроме того, у больных, получавших дополнительно мелатонин, наблюдалось восстановление нормального суточного профиля артериального давления. Например, у людей с недостаточно длительным сном, в частности работающих в ночные смены, в результате нарушения ритма выработки мелатонина риск развития гипертонии повышается в 1,7 раза. Позитивное воздействие мелатонина на сердечную деятельность, установленное в ходе исследований, было обусловлено не только чисто «физическим» повышением содержания этого вещества в организме, но и нормализацией ритма его выработки. Дело в том, что нарушения «графика» образования мелатонина в эпифизе также приводят к выраженным расстройствам функции сердечно-сосудистой системы. К таким нарушениям можно отнести, в частности, нефизиологичный ритм жизнедеятельности организма, который характерен для сменного характера работы.

Известно, что большую роль в нарушении метаболизма миокарда играют, не только внутрисердечная гемодинамика, но и активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также истощение, а затем и угнетение антиоксидантной защиты (АОЗ) и, как следствие

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 265 29.10.2015 12:26:23
Process Black

этого — нарушение баланса в системе оксиданты/антиоксиданты с развитием окислительного стресса. Мелатонин является сильным и довольно эффективным инактиватором свободных радикалов. Он взаимодействует с высокотоксичными гидроксильными радикалами, защищая клетки от гидроксильного повреждения. Подобно индольным производным триптофана, мелатонин в качестве донора и акцептора электронов вовлекается в их перенос и за счет детоксикации свободных радикалов ограничивает интенсивность пероксидазных процессов.

Ряд авторов, в экспериментальных исследованиях на изолированных сердцах крыс, показали, что мелатонин приводит к уменьшению количества свободных радикалов, защищая миокард в период постишемической реперфузии, уменьшает размеры инфаркта миокарда и сокращает длительность желудочковой тахикардии, а также обладает почти нейтральным эффектом в отношении параметров гемодинамики и коронарного кровотока.

Кроме этого, мелатонин влияет на ПОЛ и активность антиоксидантных (АО) ферментов, уменьшая уровень малонового диальдегида и повышая активность Cu, Zn-супероксиддисмутазы и содержание глутатиона.

В рамках исследования влияния мелатонина на течение ИБС и ее осложнения Р.М. Заславской и соавт. (2004) изучена группа больных пожилого возраста с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК (СС), перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью (СН) II–III ФК по классификации МУНА. Все больные этой группы получали стандартную терапию в сочетании с мелаксеном. В результате проведенного исследования было установлено, что мелаксен в суточных дозах 3 и 6 мг на фоне стандартного лечения (нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты и мочегонные препараты) у пожилых больных ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью II–III ФК, оказывает выраженный антиангинальный и антиишемический эффекты, значительно улучшая клиническую симптоматику, уменьшает количество эпизодов депрессии и элевации сегмента ST почти до полного их исчезновения.

Более высокая доза мелаксена — 6 мг существенно улучшает систолическую функцию левого желудочка, что не происходит при приеме мелаксена в дозе 3 мг. Кроме этого, влияние мелаксена в до-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 266 29.10.2015 12:26:24
Process Black

зах 3 мг и 6 мг на ПОЛ проявляется достоверным снижением уровня МДА.

Авторы делают заключение, что, принимая во внимание широкий спектр биологической активности мелатонина, включающий его антиоксидантное, проантиоксидантное, антистрессорное воздействия, а также нормализующее влияние на хроноструктуру параметров гемодинамики и вазодилатирующий эффект, включение в комплексную терапию больных ИБС мелатонина представляется целесообразным.

Вполне обоснованно предпринимаются попытки «использовать» уникальные антиоксидантные свойства мелатонина в гастроэнтерологии. Российские ученые провели исследование, в ходе которого было установлено, что у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, получавших мелатонин дополнительно к основной терапии, быстрее ослабевали воспалительный процесс и степень инфицирования слизистой желудка. В результате благодаря мелатонину ремиссия достигалась быстрее и была более длительной, чем при стандартной терапии. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о том, что нормальный суточный ритм секреции мелатонина — залог адекватного функционирования печени, а нарушение этого ритма может усугубить течение хронических заболеваний этого органа. Греческие исследователи обнаружили, что у пациентов с циррозом печени снижена выработка мелатонина в вечерние часы. И чем больше была степень этого снижения, тем тяжелее протекало заболевание. Ученые установили, что у пациентов с циррозом печени имели место значительные нарушения суточного ритма секреции мелатонина: днем его содержание было высоким, вечером — низким, а пик ночного максимума — отсроченным. И у всех больных отмечались нарушения сна различной степени выраженности. Таким образом, доказана прямая связь выработки мелатонина и нормального функционирования желудочно-кишечного тракта и печени.

Присутствие мелатонина обнаружено на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, более того, как мы уже упоминали выше, в некоторых клетках происходит синтез этого гормона. Мелатонин оказывает влияние на моторику органов пищеварительной системы, на микроциркуляцию и пролиферацию клеток слизистой оболочки. У больных язвенной болезнью выявлены грубые нарушения суточного ритма продукции мелатонина. И, наверное, не случайно обо-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 267 29.10.2015 12:26:24
Process Black

стрение язвенной болезни наблюдается чаще всего в весеннее время года. Этот период характеризуется не только возможным авитаминозом, но и перестройкой светового режима, что неизбежно отражается на деятельности эпифиза.

В рамках научной тематики лаборатории «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» ММА им. И.М. Сеченова уже более 10 лет проводилась работа по изучению роли мелатонина в патогенезе и клинике внутренних болезней, в том числе, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Исследователями (Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Кветной И.М., Райхлин И.М.) было установлено, что при обострении ЯБДК комбинированная терапия блокаторами протоновой помпы (омепразол) в сочетании с лекарственным препаратом мелатонина (мелаксен) обеспечивает более выраженный клинический эффект по сравнению с монотерапией омепразолом.

Комбинированная терапия достоверно уменьшает степень активности и выраженности антрального гастрита с восстановлением практически до контрольных значений соотношения клеток, продуцирующих гастрин и соматостатин и внутриклеточного содержания этих гормонов, что свидетельствует о достижении более глубокой ремиссии на комбинированной терапии в те же сроки, что и на монотерапии омепразолом. При глубокой ремиссии (практически полном выздоровлении) происходит восстановление суточных ритмов продукции мелатонина.

Обнадеживающие результаты получены этими же исследователями по изучению эффективности экзогенного мелатонина в лечении синдрома раздраженной кишки (СРК). Лечение СРК с применением мелаксена оказалось более эффективным, чем другие схемы терапии, что нашло свое подтверждение при гистологическом и электронно-микроскопическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки. Было определено, что базисная терапия + мелаксен более эффективна, чем базисная терапия + психотропные средства и только базисная терапия в плане нормализации стула и улучшения сна у больных СРК.

Базисная терапия + мелаксен сопоставима по эффективности с базисной терапией + психотропные средства при купировании болевого и диспептического синдромов у больных СРК, нормализации их психического статуса, улучшении качества жизни.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 268 29.10.2015 12:26:24
Process Black

Универсальный регулятор обмена веществ

На сегодняшний день доказана связь эпифиза с эндокринной регуляцией жирового и углеводного видов обмена. У сменных рабочих (с нарушенными суточными ритмами образования мелатонина) чаще возникают нарушения обмена веществ и повышен риск развития сахарного диабета. Установлена также обратная зависимость между содержанием мелатонина в организме и концентрациями холестерина в крови: назначение мелатонина способствует уменьшению значений общего холестерина и его «плохих» фракций — липопротеинов низкой плотности. Беременность и роды сопровождаются глубокими изменениями в эндокринном профиле организма женщины, в том числе и в функционировании эпифиза. При физиологически протекающей беременности наблюдается повышение экскреции мелатонина с мочой, однако перед родами его содержание резко падает. Установлено уменьшение концентрации мелатонина и при угрозе преждевременного прерывания беременности. При менопаузе нарушается работа эпифиза: с наступлением климакса с каждым годом снижаются ночные пики мелатонина, а риск осложнений (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз), наоборот, растет. Кроме того, в климактерическом периоде уменьшается и объем эпифиза. Назначение мелатонина в этот период может способствовать улучшению самочувствия женщин. Обмен веществ в организме находится в прямой зависимости от содержания мелатонина и ритма его выработки эпифизом. Прием мелатонина или нормализация ритма его секреции способствуют устранению нарушений этого процесса.

Барьер для онкологических заболеваний

Мелатонин может влиять на рост опухолей, хотя выяснить однозначно механизм данного влияния довольно сложно из-за многообразных физиологических свойств этого гормона. По мнению российских ученых, в настоящее время в мире большое количество людей подвергается воздействию светового загрязнения (ночного освещения). Такое воздействие может быть связано с работой в ночную смену или обусловлено образом жизни. В эпидемиологических исследованиях был выявлен рост риска развития рака молочной железы у женщин и повышенная подверженность онкологическим заболеваниям толстой кишки у лиц обоего пола, длительно работающих по ночам.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 269 29.10.2015 12:26:25
Process Black

Таблица 2.
Зависимость возникновения рака молочной железы от ночного сна

Особенности образа жизни	Риск рака молочной железы
Бессонница по ночам (1 раз в неделю)	1,14
Бессонница по ночам (3 раза в неделю)	1,4
Работа в ночную смену	1,6
Бессонница по ночам (более 4 раза в неделю)	2,3

Пребывание в условиях постоянного ночного освещения ведет к угнетению функции эпифиза и способствует канцерогенезу, в то время как темнота тормозит рост опухолей. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что у женщин, работающих в ночную смену, — авиационных служащих (стюардесс, диспетчеров), операторов различных служб, работников почты, телеграфа и т. п. — риск развития рака молочной железы повышен. При этом у слепых женщин этот риск снижен вдвое. В Дании при проведении крупного исследования (около 7000 обследуемых в каждой группе) было установлено, что работа по вечерам достоверно повышает риск развития рака молочной железы у женщин в возрасте от 30 до 54 лет. У стюардесс Калифорнии (США) рак молочной железы наблюдался на 30%, а злокачественная меланома (рак кожи) — на 50% чаще по сравнению с остальным населением данного штата. Результаты исследования с участием 44 835 медицинских сестер в Норвегии продемонстрировали, что коэффициент относительного риска развития рака молочной железы у женщин, работавших по ночам в течение 30 и более лет, составил 2,21. Нарушения светового режима приводят к нарушениям ритма и объема выработки мелатонина, что может приводить, как показывают вышеприведенные исследования, к серьезным последствиям. Одним из возможных путей устранения вредного воздействия нарушений светового режима является применение мелатонина. Он оказывает нормализующее влияние на биоритмы и сон, снижает риск развития онкологических заболеваний в результате «светового загрязнения». Мелатонин может использоваться для профилактики онкологических заболеваний.

В опытах на различных моделях канцерогенеза было обнаружено, что применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие опухолей у животных. Можно видеть, что спектр антиканцерогенного эффекта мелатонина довольно широк. Этому соответ-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 270 29.10.2015 12:26:25
Process Black

ствуют результаты клинических наблюдений. Так, в работе канадских исследователей E. Mills и соавт. представлены результаты мета-анализа 10 рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения мелатонина для лечения онкологических больных с солидными формами опухолей. В общей сложности лечение получили 643 пациента. Применение мелатонина снизило относительный риск смерти в течение 1 года до 0,66, причем не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов препарата.

Возможные механизмы ингибирующего воздействия мелатонина на канцерогенез молочной железы интенсивно обсуждаются в последнее время. Установлено, что мелатонин оказывает эффект как на системном, так и на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. При этом действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. В частности, на системном уровне мелатонин снижает продукцию гормонов, способствующих этим процессам и стимулирует систему иммунного надзора. Одновременно подавляется продукция свободных радикалов кислорода и стимулируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса. На генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов и кластогенов, а также подавляет экспрессию онкогенов

Мелатонин в спорте и его влияние на либидо

Мелатонин вовлечен в регуляцию веса тела, и есть данные, что он может снижать процент жира в организме и профилактировать ожирение (особенно в комбинации с кальцием). Исследовательская группа из университета Гранады (Испания) совместно с коллегами из американским научного центра выяснили, что мелатонин стимулирует появление так называемого бежевого жира, — типа жировых клеток, которые сжигают калории. Результаты исследования опубликованы в журнале Journal of Pineal Research. В отличие от белой жировой ткани, которая накапливает жир, приводя к увеличению веса, бежевый жир (также известный как полезный жир), помогает регулировать массу тела. Клетки бежевого жира экспрессируют высокий уровень UCP1– белка, который необходим митохондриям для сжигания калорий и выработки тепла.

В более ранних публикациях исследователи изучили действие мелатонина на ожирение, дислипидемию, высокое кровяное давле-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 271 29.10.2015 12:26:25
Process Black

ние и сахарный диабет второго типа, который связан с ожирением, на молодых тучных крысах Zucker с диабетом — экспериментальной модели метаболического синдрома.

Мелатонин снижает оксидативный стресс после тренинга, улучшает сон и ускоряет восстановление, что имеет важное значение в бодибилдинге и пауэрлифтинге.

Спортивное питание с мелатонином стало особенно популярно в последнее время. Мелатонин работает мягко и без побочных эффектов, на утро вы не проснетесь с тяжелой головой и не почувствуете вялость. Наоборот -заряд бодрости и чувство полностью отдохнувшего организма.

Надо заметить, что спортивное питание с мелатонином значительно дешевле фармакологических препаратов, что делает их более предпочтительными для покупки. Далее представлен список самых популярных добавок с мелатонином:

- мелатонина — 1 мг, 3 мг, 5 мг или 10 мг. Распостраняется в США как БАД.
- Melatonin от Optimum Nutrition
- Melatonin от NOW
- Melatonin от 4Ever Fit
- Melatonin от Biochem
- Melatonin от Cheap Supplements
- Melatonin от Natrol
- Melatonin от Ultimate Nutrition
- Melatonin от Scitec Nutrition

Очень часто появляется информация о том, что мелатонин может подавлять либидо и снижать уровень лютеинизирующего гормона и как следствие тестостерона (эти данные были получены при исследовании препарата на приматах), особенно пугающе это звучит для тех, кто занимается бодибилдингом и другими силовыми видами спорта. Поиск среди научной литературы позволил выявить две научные работы, которые были посвящены как раз этому вопросу. В одной из них было указано, что при сравнении двух групп людей, в одной из которых участники принимали длительное время (12 месяцев) мелатонин было обнаружено, что нет существенных различий в уровнях гормонов, за исключением лютеинизирующего гормона, концентрация которого была выше в группе, принимавший мелатонин.

К похожему результату пришли и израильские ученые в другой научной статье, где было установлено, что уровень лютеинизирую-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 272 29.10.2015 12:26:26
Process Black

щего гормона, фоликулстимулирующего и тестостерона остался неизменным после 6 мг ежедневного приёма мелатонина испытуемыми людьми.

Таким образом, можно заключить, что мелатониин не влияет отрицательно на уровень анаболических гормонов в организме человека, а некоторое снижение либидо, вероятнее всего, связано с подавлением активности центральной нервной системы в вечернее время.

Мелатонин и световой режим

При сменном и вахтовом труде происходит десинхронизация между внутренними циркадными ритмами и режимом сна. Около 5–10% населения работает в ночную смену (приблизительно с 22.00. до 06.00). Порядка 60% людей, занятых сменным и вахтовым трудом, предъявляют жалобы на сонливость, снижение работоспособности, внимания, рассеянность при работе в ночную смену. В основе этих жалоб лежит воздействие света в ночное время на нормальную выработку мелатонина, который под воздействием света ночью перестает вырабатываться в необходимом организму человека количестве. Также существуют сезонные ритмы колебания уровня мелатонина. Сдвиг ритма секреции мелатонина происходит и при перелете через часовые пояса. При быстром трансмеридианальном перемещении людей в широтном направлении и сдвигом на несколько часов привычного режима сон–бодрствование возникает десинхроноз с целым комплексом преходящих психических и соматических расстройств. Мелатонин снижает эти неприятные последствия, перестраивая все биологические ритмы организма в соответствии с местным временем. Ежедневно принимая мелатонин, можно сместить суточный цикл активности–покоя — такая потребность возникает при сменной или вахтенной работе. Коррекция биоритмов мелатонином у летного состава. Важным фактором, влияющим на здоровье летного состава и бортпроводников, являются трансмеридианные перелеты, вызывающие рассогласование биологических ритмов, как внутренних, так и внешних (согласование биологических ритмов организма с внешней средой). Как известно, десинхроноз (как внутренний, так и внешний) сам по себе может явиться причиной различных патологических состояний, в том числе и АГ. В клиническом исследовании были продемонстрированы эффективность и безопасность приема препарата мелатонин у 36 пилотов гражданской авиации в возрасте

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 273 29.10.2015 12:26:26
Process Black

от 37 до 50 лет, страдающих АГ 1–й стадии, выполняющих трансмеридианные полеты. Лечение мелатонином в дозе 3 мг/сут. в течение 2 недель способствовало восстановлению биологических ритмов и устранению у пилотов симптомов десинхроноза, что, в частности, выражалось в нормализации структуры АД, устранении бессонницы и раздражительности. Терапия мелатонином оказалась более эффективней в ночное время (уменьшение САД на 7,6%, ДАД на 6,19% соответственно). Психологическое исследование в конце курса лечения показало, что прием мелатонина не оказал отрицательного влияния на когнитивные функции пациентов.

Наиболее существенным для живой природы явлением на Земле является смена дня и ночи, света и темноты. Вращение ее вокруг своей оси и одновременно вокруг Солнца отмеряет сутки, сезоны и годы нашей жизни. Все больше сведений накапливается и о роли эпифиза (шишковидной железы) как основного ритмоводителя функций организма. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, и поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови у человека и животных многих видов наблюдается в ночные часы, а минимальный — в утренние и днем.

Влияние постоянного освещения на гомеостаз и репродуктивную систему у животных

Постоянное освещение приводит к нарушению гомеостаза, изменению гормонального баланса и ускорению процессов старения. При этом повышается порог чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами, что рассматривается как ключевой механизм в старении репродуктивной системы. Искусственное увеличение на несколько часов продолжительности световой фазы дня обычно приводит к увеличению длительности эстрального цикла, а в некоторых случаях к его нарушениям, характерным для стареющего организма. Если свет будет включен круглосуточно, у большинства самок мышей и крыс сравнительно быстро (иногда за 3–4 недели) развивается синдром персистирующего эструса. В яичниках мышей и крыс с персистирующим эструсом находят фолликулярные кисты и гиперплазию тека-ткани, тогда как желтые тела отсутствуют. Как известно, в физиологических условиях этот синдром естественно возникает в определенном возрасте (у крыс обычно между 15 и 18 мес.) и предшествует анэструсу, являясь эквивалентом климактерического синдрома и климакса у женщин.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 274 29.10.2015 12:26:26
Process Black

При воздействии постоянного освещения вместо циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, характерных для нормального эстрального цикла в репродуктивном периоде, происходит их ациклическая выработка, приводящая к гиперпластическим процессам в молочной железе и матке. Отмечено снижение уровня рецепторов к эстрогенам в эпителии молочной железы крыс при их содержании в условиях постоянного освещения. Кроме того, у крыс с персистирующим эструсом при воздействии постоянного освещения наблюдается снижение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, что также характерно для старения Еще одним маркером старения является уровень свободно-радикальных процессов. Установлено, что содержание животных при круглосуточном освещении приводит к снижению общей антиокислительной активности в разных тканях и снижению уровня супероксиддисмутазы, что может способствовать накоплению вызываемых свободными радикалами повреждений и старению.

Световой режим и риск развития рака

В ряде эпидемиологических исследований установлено, что воздействие света ночью, вызывающее подавление ночного пика гормона эпифиза мелатонина, приводит к ановуляции и увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований. При изучении состояния здоровья среди более чем 78 тыс. американских медсестер, которые часто работали по ночам, было выявлено существенное увеличение относительного риска заболевания раком молочной железы и раком толстой кишки, которое повышается с увеличением стажа работы. Интересные результаты были получены в другом проведенном в США эпидемиологическом рандомизированном исследовании. У 813 больных раком молочной железы женщин изучали особенности образа жизни за последние 10 лет по сравнению со здоровыми женщинами. При этом учитывали экспозицию к свету в ночное время, основываясь на следующих показателях: ночная бессонница, уровень освещения в спальне ночью и работа в ночные смены (не менее 3 ночей в месяц). Оказалось, что риск рака возрастает с учащением ночной бессонницы, увеличением уровня ночного освещения и при работе в ночную смену. В последнем случае риск также возрастал с увеличением стажа работы.

Исследования, проведенные в Финляндии и Исландии, показали, что у стюардесс в 2–4 раза возрастает как суммарная частота

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 275 29.10.2015 12:26:27
Process Black

рака, так и частота рака молочных желез. Причиной отмеченного увеличения риска рака у стюардесс, по мнению исследователей, наряду с освещением в ночное время и нарушением суточных ритмов, могла быть также космическая радиация.

Важная роль светового режима в развитии опухолей подтверждается также результатами изучения противоположного воздействия — световой депривации у женщин с нарушениями зрения, прежде всего слепых. Было установлено, что снижение риска рака коррелирует со степенью потери зрения — наибольшее снижение риска наблюдается у полностью слепых. Известно, что в высоких широтах в весенне-летние месяцы года световой день значительно увеличен («белые ночи»), тогда как в осенне-зимний период, характеризующийся значительной длительностью темного времени суток («полярная ночь»), население подвержено избыточному искусственному освещению. Все это создает ситуацию, которая отмечена выше у работающих по ночам или страдающих бессонницей. У медицинских сестер, часто работающих по ночам и имеющих стаж более 6 лет, выявлено также увеличение риска инфарктов миокарда и инсультов. Этому наблюдению соответствуют данные об усилении развития атеросклероза у кроликов, содержавшихся при постоянном освещении. Отмечено увеличение стресса, связанного с работой, и психических заболеваний у лиц, постоянно работающих по ночам.

Установлено, что воздействие включенного ночью света приводит у молодых здоровых женщин к снижению уровня мелатонина в ночные часы и замедлению его ночного подъема. Согласно «мелатониновой гипотезе» снижение выработки мелатонина эпифизом может увеличивать риск рака молочной железы у женщин, поскольку пониженная выработка мелатонина может приводить к увеличению уровня женских половых гормонов и стимулировать пролиферацию ткани молочной железы. В экспериментах на лабораторных мышах и крысах было убедительно показано, что при постоянном освещении наряду с развитием гиперпластических процессов в молочной железе и мастопатии, наблюдалось развитие фиброаденом и аденокарцином молочной железы, кистозно- аденоматозной гиперплазии и фиброзных полипов эндометрия, а также развитие новообразований некоторых других локализаций. Постоянное освещение способствовало также стимуляции канцерогенеза, индуцируемого химическими канцерогенами в молочной железе, печени, толстой кишке и

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 276 29.10.2015 12:26:27
Process Black

других органах. Напротив, содержание животных в условиях постоянной темноты оказывало противоположный эффект. В целом опыты с грызунами убедительно свидетельствуют о стимулирующем влиянии постоянного освещения и ингибирующем действии световой депривации на канцерогенез молочной железы. Эпидемиологические данные также подтверждают такой вывод.

Дополнительные сведения о мелатонине

Как отмечено, основное количество мелатонина вырабатывается в темноте, то есть при обычном образе жизни во время ночного сна — порядка 3/4 его суточного продукта, хотя ночной сон составляет обычно лишь треть от суток. Пик продукции и концентрации в крови мелатонина при нормальном суточном ритме жизни с ночным сном отмечается в середине ночи. Пик выделения 6-сульфатоксимелатонина с мочой отстает не менее чем на 2 часа.

Катоболизм мелатонина происходит на 90% в печени, где образуется 6-гидроксимелатонин, который после соединения с серой превращается в 6-сульфатоксимелатонин. Последний выделяется в основном с мочой, и отражает уровни продукции мелатонина.

Продукцию мелатонина повышают: темная ночь, кальций и магний, никотиновая кислота и пиридоксин, некоторые антидепрессанты, медитация, рацион с пониженной калорийностью, легкая закуска на ночь; *понижают*: свет ночью, кофеин, некоторые антигипертензивные препараты (резерпин, β — адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), кортикостероиды, парацетамол, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь, принятый незадолго до сна. Продукция мелатонина, помимо степени освещенности, в некоторой степени более прямо зависит от тех же факторов, которые указаны как влияющие на эффекты самой освещенности. Наиболее четко здесь выступает возраст. Постепенно идут атрофические процессы в эпифизе и параллельно снижается выработка мелатонина. В старости суточное количество продуцируемого и секретируемого мелатонина уменьшается в сравнении с таковым в среднем возрасте примерно вдвое, уплощаются суточные кривые его содержания в крови и продуктов его превращения в моче.

Сезонные колебания количеств мелатонина связывают с изменениями продолжительности дневной освещенности. Чем она больше, тем меньше образуется мелатонина (Zawilska J.B., 2009).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 277 29.10.2015 12:26:27
Process Black

Количество мелатонина изменяется в течение всей жизни человека. Секреция гормона начинается на 3–м месяце развития ребенка, и его концентрация достигает максимума впервые годы жизни (не позднее 5 лет). До наступления половой зрелости синтез мелатонина остается на постоянном и высоком уровне, затем его количество резко снижается и продолжает уменьшаться еще 5 лет. После этого изменений в образовании мелатонина не происходит до 40–45 лет, после чего его количество начинает неуклонно снижаться, что совпадает по времени с наступлением менопаузы, и этот процесс продолжается до конца жизни человека. Искусственно полученный мелатонин достаточно подробно исследован в качестве фармакологического агента. Это малотоксичное соединение с LD50 для лабораторных животных выше 800 мг/кг. Парентерально введенный мелатонин легко проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро накапливается в ликворе и мозговой ткани. Максимальный уровень мелатонина обнаружен у крыс спустя 1 ч в медиобазальном гипоталамусе, полосатом теле и неокортексе. У людей введение мелатонина в течение 1 мес. до 6 г ежедневно не вызывало побочных эффектов, кроме спазмов у отдельных испытуемых Комаров и др., (2004). При применении внутрь пик концентрации мелатонина наблюдается через час, и достаточно высокий уровень в плазме крови сохраняется еще на протяжении 3–4 ч. Принятые на сегодня терапевтические дозы мелатонина в составе лекарственных препаратов и БАД составляют 3–6 мг. Большинство клинических исследований в мире проведено с использованием этих дозировок.

Мелатонин в организме не накапливается — нельзя выспаться на неделю вперед и нельзя запастись мелатонином. Он вырабатывается и тратится ежедневно:

1. Если включить ночью свет — выработка мелатонина прекращается.
2. Физические упражнения днем увеличивают выработку мелатонина ночью.
3. Мелатонин вырабатывается шишковидной железой из серотонина, который в свою очередь синтезируется организмом из незаменимой (для человека) аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей.
4. Мелатонин синтезируется как животными так и растениями, это значит что небольшие количества мелатонина присутствуют в продуктах питания. Относительно большое количество мелато-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 278 29.10.2015 12:26:28
Process Black

нина содержится в таких продуктах, как рис. Ученые определили, что при употреблении риса, мелатонин, который содержится в нем, способен усваиваться и связываться со специфическими рецепторами в головном мозге млекопитающих.

5. В других исследованиях было показано, что мелатонин в продуктах питания незначительно влияет на уровень мелатонина плазмы — это значит, что мелатонин из продуктов питания практически не усваивается. Это вещество присутствует уже у одноклеточных организмов и у растений, а значит, и в обычной растительной пище, но в ничтожных, «гомеопатических» концентрациях, никак не влияющих на организм млекопитающего. Например, чтобы повысить уровень мелатонина в крови хотя бы до 50 пг/мл (его «вечернее» содержание у человека), нужно съесть за один прием килограммов 200 помидоров или бананов или полтонны отварного риса!

Как обнаружить недостаток мелатонина

Недостаток мелатонина в организме у человека можно выявить, изучив подробно его жалобы, проанализировав характер поведения, а так же, оценив внешний вид пациента.

Внешний вид: отеки под глазами, усталый вид, выглядите старше своих лет, седеют волосы. *Поведение*: производите впечатление раздраженного, встревоженного человека. *Если вы жалуетесь*: на плохой, поверхностный, беспокойный сон с редкими сновидениями, наполненный мрачными мыслями; на то, что с трудом засыпаете, а проснувшись, не можете заснуть; встаете с трудом и в плохом настроении; никогда не высыпаетесь как следует; не можете рано лечь спать; плохо переносите разницу во времени; на состояние напряженности, обеспокоенности и агрессивности.

С целью обнаружения недостатка мелатонина в организме у пациента следует воспользоваться проведением специального теста.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 279 29.10.2015 12:26:28
Process Black

Тест: у вас недостаток мелатонина?

№	Признаки и симптомы	Нет / никогда	Мало / иногда	Умеренно / регулярно	Много / часто	Очень много / постоянно
1.	Я выгляжу старше своего возраста	0	1	2	3	4
2.	Вечером я с трудом засыпаю	0	1	2	3	4
3.	Я часто просыпаюсь по ночам ...	0	1	2	3	4
4.	... и уже не могу заснуть	0	1	2	3	4
5.	Меня одолевают мрачные мысли до тех пор пока я не засну	0	1	2	3	4
6.	По ночам у меня горячие ноги	0	1	2	3	4
7.	Проснувшись, я не чувствую себя отдохнувшим	0	1	2	3	4
8.	Я живу в сдвинутом ритме: поздно ложусь и поздно встаю	0	1	2	3	4
9.	Во время путешествий я плохо переношу разницу во времени	0	1	2	3	4
10.	Я курю, пью много кофе, принимаю бета-блокаторы или снотворное	0	1	2	3.	4

Итоги тестирования:
10 или меньше: приемлемый уровень мелатонина;
От 11 до 20: возможен недостаток мелатонина;
21 и выше: несомненно существует недостаток мелатонина.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 280 29.10.2015 12:26:28
Process Black

Ежедневный прием Мелатонина у людей после 40 лет служит восстановлению и поддержанию многих функций, в том числе: продлению жизни; возвращению молодости и жизненных сил; улучшению сексуальной активности — это касается и либидо (желания) и возможностей его осуществления; улучшению и гармонизации иммунной системы; усиливаются антиоксидантные возможности головного и спинного мозга, а также их репаративные мощности; защита от стресса; зашита от рака; усилению мощности специфического противоопухолевого иммунитета мозга и всего организма; предохраняет от атеросклероза и гипертонической болезни; восстанавливает засыпание и структуру сна; помогает от бессонницы при быстрой смене часовых поясов (принимать после перелета вечером по местному времени в 23 часа 3 мг. мелатонина 5 дней подряд);

Применение мелатонина в медицинской практике

Наиболее распространенной формой являются таблетки. Какова рекомендуемая доза? Индивидуальная потребность варьируется значительно: от 1 до 3 мг в большинстве случаев достаточно для вызывания сна. Впервые 2–3 дня необходимо проверить переносимость препарата. Если у Вас возникают незначительные проблемы с пробуждением на следующий день, причиной этого является передозировка Мелатонина. Если возникает ощущение в недостаточности сна, то Вам надо увеличить дозу. Следуйте Вашему здравому смыслу, адаптируя количество употребляемого препарата потребностям Вашего организма.

Мелаксен — самый популярный препарат мелатонина американского происхождения. Кроме того, в аптечной сети имеется ряд препаратов, содержащих мелатонин:

- **Апик мелатонин (Apic Melatonin)** — препарат содержит в одной таблетке: мелатонина — 3 мг, пиридоксина — 10 мг.
- **Вита-мелатонин (Vitae-melatonin)** — препарат содержит в одной таблетке: мелатонина — 3 мг.
- **Мелатонин плюс** — препарат содержит в одной таблетке: мелатонина — 2 мг.
- **Tasimelteon** — новый препарат для лечения бессонницы, который проходит клинические испытания. Tasimelteon является селективным агонистом мелатониновых рецепторов.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 281 29.10.2015 12:26:29
Process Black

Дозировка мелатонина

Дозировка мелатонина варьируется в зависимости от цели приема и индивидуальных особенностей. Начальная дозировка мелатонина составляет 1–2 мг в сутки, в первые 2–3 дня необходимо проверить переносимость препарата. В последующим дозировку мелатонина можно увеличивать до 5 и даже 10 мг в сутки. Средняя продолжительность курса составляет 1–2 месяца. Далее представлены:

Дозы мелатонина, применяемые в исследованиях у взрослых с различными заболеваниями.

Заболевание	Доза (мг)	Режим приема
Болезнь Альцгеймера	0,5	за 1 час до сна
Биполярные расстройства	10	перед сном
Раковые опухоли	10–50	перед сном
Восстановление циркадных циклов у слепых	5–10	перед сном
Депрессия	5	перед сном
Профилактика головной боли	5–10	перед сном
Гипертония (повышенное АД)	1–3	короткий курс
Бессонница у пожилых	3–5	за 30—120 минут перед сном
Бессонница неясного генеза	1–5	перед сном
Нарушение суточного ритма	1-8	перед сном
Шизофрения	2	не указано
Аффективные сезонные расстройства	0,25–5	Ежедневно
Улучшение сна для здорового человека	0,1–6	за 30–60 минут до сна

Дозы мелатонина, применяемые для детей младше 18 лет при различных заболеваниях.

Заболевание	Доза (мг)	Режим приема
Восстановление циркадного ритма у слепых	2,5–10	перед сном
Предоперационная тревога	0,1–0,5 на кг массы тела	не указано
Судорожные состояния	5–10	перед сном
Дети с психическими заболеваниями	0,5–10	перед сном

Противопоказания к мелатонину

- Непереносимость
- Аутоиммунные заболевания
- Лимфомы
- Лейкозы

- Лимфогранулематоз
- Миеломная болезнь
- Эпилепсия
- Сахарный диабет
- Хроническая почечная недостаточность
- Беременность, период лактации.
- Депрессии
- Гиперчувствительность (аллергия)
- Детям до 16 лет

Мелатонин, его побочные эффекты и группы риска

Мелатонин — это одна из самых малотоксичных субстанций. Мелатонин не причиняет вред здоровью даже в очень больших дозах. Известны случаи, когда люди превышали дозировку мелатонина в 600 и даже 3000 раз без вреда для здоровья.

Мелатонин редко вызывает побочные эффекты, однако возможны: аллергические реакции, головная боль, тошнота, диарея, утренняя сонливость, отеки и некоторые другие. Практически все побочные эффекты мелатонина носят обратимый характер — прекращаются сразу после окончания приема препарата. Как уже отмечалось ранее, физиологические дозы мелатонина составляют 0,1–0,5 мг. Их прием в вечернее время обеспечивает повышение уровня гормона в крови нормального физиологического уровня.

Принятые на сегодня терапевтические дозы мелатонина в составе лекарственных препаратов и БАД составляют 3–5 мг. При применении внутрь пик концентрации гормона наблюдается через час, и достаточно высокий уровень в плазме крови сохраняется на протяжении 3–7 часов. Большинство клинических исследований проведено с использованием этих дозировок. Далее представлены группы риска при приёме мелатонина с целью достижения лечебного эффекта.

Многочисленные исследования подтвердили отсутствие токсического действия у мелатонина. Однако это не служит гарантией от побочных последствий его длительного применения в больших дозах (3–5 и более мг). В связи с этим такие суточные дозы препарата следует принимать курсами длительностью не более 3–4-х недель. Кроме возможного нарушения суточного ритма при приеме препарата во внеурочное время, в этом случае могут возникнуть и серьезные эндокринные нарушения. Не следует забывать, что избыточная продукция мелатонина вызывает гипогонадизм у мужчин и аменорею у женщин.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 283 29.10.2015 12:26:29
Process Black

Таблица 3.
Группы риска при приеме мелатонина (R.J. Reiter, J. Robinson, 1995)

Факторы	Теоретический риск
Прием стероидных препаратов (кортизон, преднизолон, дексаметазон)	Мелатонин понижает активность этих лекарств
Беременность	Мелатонин не испытывался на беременных женщинах
Кормление грудью	Небольшое количество гормона попадает в грудное молоко
Психические заболевания	Большие дозы мелатонина, принятые в дневное время, могут спровоцировать обострение
Склонность к аллергии Аутоиммунные заболевания	Мелатонин является иммуностимулятором и может спровоцировать развитие гиперчувствительности
Лимфомы, лейкозы	Мелатонин может стимулировать развитие опухолей

Особенно чувствительны к действию мелатонина дети. Необходимо помнить и о возможном взаимодействии мелатонина с другими лекарствами, имеющими общие с ним метаболические пути. Инактивация мелатонина происходит в печени с участием микросомальных оксидаз и цитохрома Р450. Любое лекарственное средство, подавляющее или активизирующее эту систему, будет оказывать влияние на уровень циркулирующего мелатонина, и наоборот.

Увеличение уровня эндогенного мелатонина

Как повысить и гармонизировать продукцию собственного мелатонина? На этот вопрос дали ответ зарубежные учёные. (R.J. Reiter, J. Robinson, 1995). По их мнению необходимо:

- Каждый день выкраивать время для того, чтобы побыть на солнце (на свету). Если это невозможно — создать оптимальный режим искусственного дневного света.
- Не засиживаться за компьютером или телевизором за полночь. Длительность ночного сна должна быть достаточной для того, чтобы утром ощущать себя бодрым и отдохнувшим. Многим для этого требуется более чем 8 часов.
- Не включать ночью свет в спальне, на окна повесить плотные шторы, не пропускающие свет с улицы. В крайнем случай, можно надевать на глаза повязку из ткани, не пропускающей свет.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 284 29.10.2015 12:26:30
Process Black

- По возможности отказаться от ночной работы и длительных трансмеридианных перелетов.
- Бросить курить, ограничить потребление алкоголя.
- По возможности исключить прием лекарств, снижающих уровень мелатонина.
- Включить в рацион продукты, богатые антиоксидантами, кальцием, магнием, никотиновой кислотой и пиридоксином или принимать витаминно-минеральные комплексы.
- Съесть на ночь банан, кусочек индейки, цыпленка, мягкий сыр, пригоршню тыквенных семечек, миндальных орехов. Все эти продукты богаты триптофаном (предшественник мелатонина).
- Каждый день выделять время для медитации, аутотренинга или прогулки на свежем воздухе.

10.1.8. Методы определения мелатонина

Мелатонин — эволюционно консервативная молекула, и его формула остается неизменной в течение филогенеза. Она обнаружена у простейших, у беспозвоночных и у позвоночных, включая человека, также он найден и у растений. Основным источником мелатонина, циркулирующего в крови, является эпифиз. Но паракринный синтез обнаружен практически во всех органах и тканях: тимусе, желудочно-кишечном тракте, половых железах, соединительной ткани.

Столь высокий уровень представленности мелатонина в живом мире подчеркивает необходимость мелатонина для жизнедеятельности организмов, а также требует поиска оптимальных путей детекции и количественного измерения мелатонина в растворах, смесях (препаратах, физиологических жидкостях).

Мелатонин

Мелатонин (N-[2-(5-methoxy-lH-indol-3-yl)ethyl]) — основной гормон шишковидного тела мозга (эпифиза). Время биологического полураспада мелатонина равно 45 минутам. Это означает, что для исследовательских целей образцы крови должны быть собраны через короткие промежутки времени для того, чтобы определить период в продукции мелатонина. Кроме того, нарушение сна пациента в течение ночи с целью сбора образцов может повлиять на уровень мелатонина в крови. Этих проблем можно избежать, если определять его концентрации по количеству метаболитов: мелатонин сульфата

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 285 29.10.2015 12:26:30
Process Black

(6-сульфатоксимелатонина) и 6-гидроксиглюкуронида, 80–90% которых секретируется в мочу в виде мелатонин сульфата. Концентрация исследуемых образцов достоверно коррелирует с общим уровнем мелатонина в крови в течение периода сбора образцов.

Биосинтез мелатонина

Мелатонин синтезируется из аминокислоты L-триптофана при помощи последовательного действия четырех ферментов — триптофангидроксилазы, декарбоксилазы ароматических аминокислот, серотонин-N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-О-метилтрансферазы. Два из них (триптофангидроксилаза и серотонин-М-ацетилтрансфераза) пошагово превращают L-триптофан в М-ацетил-5-метокситриптамин и играют ключевую роль в регуляции, так как определяют количество образованного 5-гидрокситриптамина (серотонина) и, позднее, мелатонина.

Триптофангидроксилаза превращает L-триптофан в 5-гидрокситриптофан. Триптофангидроксилаза в небольших количествах присутствует в различных частях центральной нервной системы, но особенно высокая концентрация фермента определяется в эпифизе позвоночных. В эпифизе и сетчатке — тканях, синтезирующих мелатонин, — активность триптофангидроксилазы имеет суточную ритмику с несколькими ночными пиками и регулируется при помощи циркадианных часов. Вспышка света в ночное время, действие антагониста β-адренергических рецепторов пропранолола у крыс или α2-адренергических рецепторов клонидина у кур ингибируют ночной пик активности триптофангидроксилазы в эпифизе.

Серотонин-М-ацетилтрансфераза, в отличие от триптофангидроксилазы, присутствующей во всех тканях, способных синтезировать серотонин, присутствие серотонин-М-ацетилтрансферазы ограничивается только мелатонин-продуцирующими тканями. Регуляция активности серотонин-М-ацетилтрансферазы и продукции мелатонина осуществляется отростками постганглионарных симпатических нейронов, иннервирующих эпифиз. У крыс регуляция суточного ритма активности серотонин-М-ацетилтрансферазы в эпифизе, а также поступление информации о времени суток происходит за счет изменений концентрации норадреналина, поступающего в периваскулярное пространство. Многие субстраты в метаболическом пути синтеза мелатонина проявляют отчетливый циркадианный ритм (Yu et al., 1993; Arendt, 1995). Интенсивность ацетилиро-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 286 29.10.2015 12:26:30
Process Black

вания определяет количество мелатонина, продуцируемого каждую ночь. Так, уровень серотонина, поднимающийся днем, существенно снижается в течение темной фазы суток, что определяется увеличением превращения серотонина в N-ацетилсеротонин. Уровень ацетилсеротонина также максимален ночью, и, несмотря на то, что активность гидроксииндол-О-метилтрансферазы довольно высока и постоянна в течение суток, содержание мелатонина в эпифизе также максимально ночью.

На современном уровне развития техники стало доступным использование немалого количества методов и подходов, ранее бывших узкоспециализированных на решение своих конкретных задач, для определения уровня содержания мелатонина в жидких растворах и в сухих смесях. Химическая формула мелатонина — это 5-теокситриптамин. Определение мелатонина может быть проведено как при измерении непосредственно его концентрации в крови или других жидкостях (например, в слюне или моче) и его структурных аналогов, метаболитов, так и при определении активности соответствующих ферментов, участвующих в синтезе мелатонина.

Мелатонин может быть определен различными методами, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Все они представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Методы определения мелатонина

Методы	Описание
Биоопределение	Rana pipiens, Rana esqulenta, Rana temporaria, Xenopus laevis, Nannostomus beckfordi anomalous
Флуореметрия	Неспецифическая (длительные процедуры выделения и сепарации), концентрация (интенсивность) (>10 ng)
Газовая хроматография, ВЭЖХ	Высоко эффективная жидкостная хроматография, капиллярная хроматография
RIA	Радиоиммунологическое определение, чувствительность 10–14 моль/л
ЯМР	Определение с помощью ядерного магнитного резонанса (NMR)
Спектрометрия	Спектрометрия в область инфракрасного диапозона, комбинационное рассеяние, когерентное антистоксово рассеяние света, чувствительность 10^{-8}–10^{-6} моль/л
АСМ	Определение с помощью атомного силового микроскопа
Масс спектрометрия	Высокая специфичность и чувствительность (<0,01 pq)

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 287 29.10.2015 12:26:31
Process Black

Определение мелатонина у человека

Из результатов последних работ стало очевидным, что наилучшим образцом биологических жидкостей для использования в клинических исследованиях для определения мелатонина является слюна. В работе S. Benloucif et al. (1988) рассмотрены три варианта: моча, кровь и слюна. Замеры производили каждые 2 часа. Ночное измерение проводили однократно. Для измерения концентрации мелатонина в крови, пациенту вводили катетер внутривенно за 2 часа до измерения. Как показали исследования, изменение уровня адреналина не оказывает никакого влияния на продукцию мелатонина. Однако этот метод по результатам обследований продемонстрировал себя, как самый трудоемкий и неперспективный по сравнению с измерениями мелатонина в слюне и моче.

В слюне и в крови определяли количество самого мелатонина, а в моче 6-сульфагидроксимелатонина. По результатам работы были получены четкие данные, подтверждающие наличие суточной цикличности в динамике концентрации мелатонина во всех исследуемых жидкостях. В плазме крови пик был обнаружен с 24:00 по 8:00 в моче с 4:00 по 8:00 часов утра. Все ночные заборы проб проводили под освещением <30 люкс. Минимальный уровень мелатонина в плазме составляет 10 pg/ml, а в слюне 2 pg/ml (Рапопорт С.И., Голиченков и соавт., 2009 г.).

10.2. Мелатонин и его влияние на гемодинамику у больных с артериальной гипертензией

Наличие циркадианной ритмики артериального и центрального венозного давления у людей свидетельствует об участии мелатонина и в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В пользу этого говорит также присутствие рецепторов к мелатонину в мышечном слое и эндотелии сосудов.

В экспериментах на животных выявлено, что пинеалэктомия приводит к стойкому повышению артериального давления (АД), уровень которого снижается до нормальных цифр при экзогенном введении мелатонина. У пинеалэктомированных животных также

определена повышенная чувствительность рецепторного аппарата сосудов к вазоконстрикторным агентам. В большом числе исследований на животных в условиях повышенного тонуса артериальных сосудов *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки мелатонина оказывают значимый сосудорасширяющий эффект. В многочисленных экспериментальных исследованиях на крысах с генетически обусловленной спонтанной гипертонией введение фармакологических и физиологических доз мелатонина приводило к снижению цифр среднего АД (СрАД), систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС), в то время как у нормотензивных крыс линии Вистар-Киото введение мелатонина не оказывало значимого влияния на уровень АД. При интраназальном введении 2 мг М ежедневно в течение 7 дней больным эссенциальной гипертонией отмечалось снижение цифр ДАД, в среднем, на 30 мм рт. ст. В то же время пероральный прием 1 мг мелатонина здоровыми добровольцами приводил к снижению как САД, так и ДАД, только в пределах нормальных физиологических колебаний АД. Очевидно, что влияние мелатонина на сосудистый тонус неоднозначно и зависит от исходного состояния сосудов. В частности, в условиях искусственно созданной гипотонии (на модели эндотоксического бактериального шока у мышей) введение мелатонина приводило к достоверному уменьшению смертности и повышению резко сниженного в условиях шока АД, что объясняют ингибицией продукции оксида азота, не связанного с подавлением секреции NO-синтазы Th-хелперами и макрофагами. Снижение летальности у мышей, получавших мелатонин, связывают с его антиоксидантными свойствами.

Механизмы, посредством которых мелатонин оказывает влияние на сосудистый тонус, включают в себя: связывание мелатонина с собственными рецепторами гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические (ВИП и субстанция Р) окончания периваскулярных нервов, воздействие на адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры в цепи адренергической стимуляции мышечного сокращения, блокирование серотонинергической стимуляции гладкомышечного сокращения, ингибирование секреции серотонина структурами ЦНС и тромбоцитами, вазопрессина гипоталамусом и норадреналина надпочечниками. Помимо вышеперечисленных эффектов в экспери-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 289 29.10.2015 12:26:31
Process Black

менте на крысах со спонтанной гипертонией выявили стимулирующее влияние мелатонина на продукцию NO-синтазы клетками эндотелия сосудов с последующим увеличением продукции оксида азота и вазодилятацией. У пожилых постменопаузальных женщин, получавших гормональную заместительную терапию (ГЗТ), ежедневный прием мелатонина в дозе 1 мг приводил к снижению цифр САД, в среднем на 8 мм рт. ст., а ДАД — на 4 мм рт. ст. Авторами отмечено повышение продукции оксида азота на фоне приема мелатонина по сравнению с исходным уровнем. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать добавление мелатонина в схему ГЗТ (гормонозаместительная терапия) для профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование, проведенное у 47 больных гипертонической болезнью, находившихся на терапии пролонгированным нифедипином в суточной дозе 30 или 60 мг, показало, что на фоне терапии мелатонина у всех пациентов наблюдается достоверное повышение среднесуточного САД на 6,5 мм рт. ст., ДАД — на 4,9 мм рт.ст. и увеличение среднесуточной ЧСС на 3,9 уд. в мин. Основываясь на экспериментальных исследованиях на крысах, продемонстрировавших способность мелатонина блокировать поступление ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, представляется, что мелатонин может конкурентно ингибировать Ca^{2+}-каналы клеточных мембран, ослабляя эффекты нифедипина.

Практически всеми авторами, изучавшими эффекты мелатонина на крысах с генетически обусловленной спонтанной гипертонией, отмечается, что гипотензивные эффекты мелатонина обусловлены его прооксидантной и антиоксидантной активностью. В этой связи безусловный интерес представляет исследование, в котором определено снижение антиоксидантной активности клеток эндотелия сосудов и их повышенная чувствительность к свободно-радикальному повреждению у крыс со спонтанной гипертонией по сравнению с нормотензивными крысами линии Вистар-Киото. При длительном (в течение 6 недель) введении мелатонина в дозе 10 мг на 100 мл питьевой воды крысам со спонтанной гипертонией продемонстрировано, что гипотензивный эффект М обусловлен, помимо вышеперечисленных эффектов, также его способностью снижать на 40–60% инфильтрацию почечной ткани лимфоцитами, макрофагами и ангиотензин-II-позитивными клетками. У животных, получавших мелатонин, по сравнению с крысами контрольной группы достоверно

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 290 29.10.2015 12:26:32
Process Black

снижалось содержание в почечной ткани супероксида и малонового диальдегида.

Несмотря на многочисленность экспериментальных исследований, касающихся гипотензивных эффектов мелатонина при исходно повышенном АД и их механизмов, в литературе имеются единичные экспериментальные работы, посвященные изучению продукции самого мелатонина на моделях животных с генетически обусловленной спонтанной гипертонией, в то время как данные исследования позволили бы судить, что является первопричиной: генетически обусловленное снижение продукции М, приводящее к формированию гипертонии, или относительная недостаточность его продукции, возникающая в процессе формирования самого заболевания.

О правомочности первого предположения свидетельствуют вышеприведенные экспериментальные данные о стойком повышении АД у пинеалэктомированных животных, введение которым мелатонина приводило к снижению АД. В пользу второго предположения говорит исследование, в котором выявлено, что у молодых крыс с генетически обусловленной спонтанной гипертонией в догипертоническую стадию уровень мелатонина в крови в ночное время (12 часов ночи) был достоверно выше, чем у нормотензивных крыс линии Вистар-Киото аналогичного возраста (5 недель). У взрослых крыс (15 недель) со сформированной гипертонией уровень в крови мелатонина в ночное время был достоверно ниже, чем у нормотензивных крыс этого же возраста. Дневные уровни мелатонина в крови крыс разного возраста со спонтанной гипертонией не отличались от таковых у нормотензивных крыс. Авторы исследования считают, что механизм низкой продукции мелатонина в ночное время у крыс со спонтанной гипертонией обусловлен относительной недостаточностью ферментных систем, участвующих в трансформации триптофана в мелатонин. В связи с тем, что, по мнению авторов, мелатонин является одним из главных эндогенных центральных гипотензивных факторов, повышенная потребность в нем в условиях сформированной гипертонии приводит к истощению ферментных систем его синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции М.

В последнее время установлено, что **мелатонин,** несмотря на некоторые противоречивые выводы части исследований, **является гипотензивным** (в частности — антигипертензивным) **аген-**

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 291 29.10.2015 12:26:32
Process Black

том (Reiter R.J. et al., 2009). Набор, по крайней мере, следующих факторов позволяет считать данное утверждение верным:

- удаление эпифиза в эксперименте на животных и в связи с его опухолью у человека ведет к артериальной гипертонии (Vaughan G.M. et al., 1979);
- систематический прием, например в течение 3–6 недель на ночь, терапевтических доз мелатонина больными с артериальной гипертонией дает антигипертензивный эффект, а также гипотензивный у нормотоников (Cagnacci A. et al., 1998; Arangino S. et al., 1999; Scheer F.A. et al., 2004). Р.М. Заславской с соавт. (2008, 2010) показано, что добавление мелатонина к стандартным антигипертензивным препаратам повышает эффективность терапии;
- у пациентов с гипертонической болезнью мелатонина меньше, чем в адекватных для сравнения группах здоровых (Frank A.J.L. et al., 2004; Бондаренко Е.В., 2008);
- у лиц группы non-dippers ночное количество мелатонина ниже, чем у dippers (Zeman M. et al., 2005);
- прием терапевтических доз мелатонина нормализует суточные ритмы АД (Frank A.J.L. et al., 2004; Бондаренко Е.В., 2008).

Механизм гипотензивного действия мелатонина в конечном итоге состоит в дилатации резистивных сосудов микроциркуляторного русла, то есть снижении периферического сопротивления. Осуществляется эта дилатация через:

- снижение симпатического тонуса, снижение продукции норадреналина надпочечниками (Tuck M.L. et al., 1985; Kurpesa M. et al., 2002; Stolarz K. et al., 2002);
- снижение продукции вазопрессина гипоталамусом (Е.В. Бондаренко, 2008);
- улучшение эндотелиальной функции и «прямого» дилатационного эффекта (A. Kamierczak et al., 2006).

По данным С.И. Рапопорта и соавт., (2009) выявлено большое число звеньев влияния мелатонина на снижение сосудистого тонуса: воздействие на МТ-рецепторы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические окончания периваскулярных нервов, воздействие на адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры стимуляции мышечного сокращения, угнетение секреции серотонина, снижение продукции вазопрессина и норадреналина. Имеет значение также стимуляция

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 292 29.10.2015 12:26:32
Process Black

продукции простагландина E_2, простациклина, активации дофаминэргических и ГАМК-эргических механизмов.

Более интимный механизм согласно L. Paulis и E. Simko (2007) выглядит следующим образом: мелатонин активирует МТ рецепторы в эндотелиальных клетках. Эта активация ведет к увеличению растворенного Ca_2+ в этих клетках — NO — гуанилциклазы в гладкомышечных клетках сосудов микроциркуляторного русла; отсюда дилатация последних.

В настоящее время бесспорным является нарушение временной организации гемодинамики, проявляющееся феноменом внутреннего и внешнего десинхроноза циркадианных и циркасептанных ритмов показателей гемодинамики у больных АГ. Обнаружение десинхроноза циркадианных ритмов в параметрах гемодинамики у больных АГ (Заславская Р.М. и др.) согласуется с результатами исследований суточной динамики секреции некоторых гормонов и уровней электролитов в крови у больных АГ (Яковлев Г.М. и др., 1991). В связи с тем, что одной из основных функций мелатонина в организме человека является регуляция циркадианной ритмики физиологических систем, правомочно предположить, что нарушения ритмики регуляторной системы у лиц с АГ связаны с нарушениями суточной продукции мелатонина.

Исследователями (Заславская Р.М. и соавт., 2004) было изучено влияние мелатонина (Мелаксена) на показатели гемодинамики и хроноструктуру гипертонической болезни АГ 2–й стадии у 30 больных пожилого возраста (средний возраст — 67,4 ± 1,8 лет) с длительностью заболевания 8,7 ± 0,86 лет. У обследуемых лиц отсутствовала суточная ритмичность ряда исследованных параметров гемодинамики (ДАД, ЧСС, ДП), обращал на себя внимание сдвиг средних акрофаз САД и АД ср. на ночные часы. Эти данные указывают на нарушение временной организации кровообращения с явлениями внутреннего и внешнего десинхроноза у обследуемых лиц. Мелатонин в дозе 3 мг назначали данным пациентам 1 раз сут. в 22.00. До и после 10–дневного курса терапии мелатонином изучали суточный профиль АД, число сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП), параметры центральной гемодинамики. Уровень АД и ЧСС постоянно контролировали на протяжении всего курса терапии. В результате исследования было установлено, что среднесуточный уровень систолического артериального давления (САД) под влиянием лечения снизился от 161,4 ± 7,9 до 135,02 ± 5,9 мм рт. ст., диастолическо-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 293 29.10.2015 12:26:32
Process Black

го артериального давления (ДАД) снизился с 90,1 ± 6,6 до 76,1 ± 5,5 мм рт. ст. ($p<0,05$). Среднее артериальное давление (АД ср.) снизилось со 112,6 ± 6,9 до 95,7 ± 4,4 мм рт. ст. ($p < 0,05$). ЧСС уменьшилось с 71,5 ± 3,3 до 63,4 ± 4,7 ударов в минуту ($p < 0,05$). Фракция выброса (ФВ), ударный объем сердца (УОС) и ударный индекс (УИ) увеличились недостоверно ($p > 0,05$). Минутный объем сердца (МОС) и сердечный индекс (СИ) снизились статистически недостоверно. Общее периферическое сопротивление сосудов статистически достоверно снизилось с 1845,5 ± 196,5 до 1477,9 ± 111,2 дин. сек. $см^{-5}$ ($p < 0,05$). Удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) имело тенденцию к снижению. Работа сердца (А) уменьшилась с 0,12 ± 0,003 до 0,105 ± 0,004 Дж ($p <0,05$). Двойное произведение (ДП) снизилось со 132,5 ± 9,96 до 88,4 ± 7,96 усл. ед. ($p< 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о гипотензивном эффекте мелатонина, обеспечиваемом снижением общего периферического сопротивления (ОПС). Следует также отметить отрицательный хронотропный эффект и существенное уменьшение энергетических затрат миокарда, о чем свидетельствует снижение работы сердца и двойного произведения. Стойкий гипотензивный эффект наступал в среднем на 5-е сут. (5,7 ± 0,3). Больные этой группы отмечали улучшение настроения, исчезновение бессонницы, головных болей, головокружения, неприятных ощущений в области сердца. Кроме того, в исследовании было установлено, что Мелаксен в дозе 3 мг нормализует нарушенную до этого циркадную гемодинамику. Так, отсутствующие до воздействия мелатонином ритмы под влиянием лечения появляются (ДАД, ЧСС, ДП), а признаки внутреннего и внешнего десинхроноза ликвидируются, восстанавливается синхронизация циркадианных ритмов гемодинамики. Аналогичные результаты были получены и при использовании более высоких дозировок мелатонина у больных АГ (Мелаксен 6 мг однократно на ночь в течение 10 дней). Исследователями также было выявлено усиление эффективности терапии АГ у пожилых больных в случае сочетания стандартных гипотензивных средств (каптоприла, эналаприла, моксинидина, лозартана) с мелатонином (3–6 мг/сут.) по сравнению с монотерапией стандартными гипотензивными средствами.

Таким образом, включение мелатонина в схемы лечения АГ у больных пожилого возраста не только усиливает эффективность терапии стандартными антигипертензивными средствами, но и способствует нормализации нарушенной циркадной гемодинамики.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 294 29.10.2015 12:26:33
Process Black

Кроме того, данная терапия позволяет эффективно устранить нарушения сна, нередко присутствующие у пациентов с АГ, особенно в пожилом возрасте.

Важным фактором, влияющим на здоровье летного состава и бортпроводников, являются трансмеридианные перелеты, вызывающие рассогласование биологических ритмов, как внутренних, так и внешних (согласование биологических ритмов организма с внешней средой). Как известно, десинхроноз (как внутренний, так и внешний) сам по себе может явиться причиной различных патологических состояний, в том числе и АГ. В клиническом исследовании были продемонстрированы эффективность и безопасность приема препарата Мелаксен (в качестве монотерапии и в комбинации с индопамидом) у 36 пилотов гражданской авиации в возрасте от 37 до 50 лет, страдающих АГ 1-й стадии, выполняющих трансмеридианные полеты (Мусина Н.З. и соавт.). Лечение Мелаксеном в дозе 3 мг/сут. в течение 2 нед. способствовало восстановлению биологических ритмов и устранению у пилотов симптомов десинхроноза, что, в частности, выражалось в нормализации структуры АД, устранении бессонницы и раздражительности. Терапия мелатонином оказалась более эффективней в ночное время (уменьшение САД на 7,6%, ДАД на 6,19% соответственно). Психологическое исследование в конце курса лечения показало, что прием Мелаксена не оказал отрицательного влияния на когнитивные функции пациентов.

В настоящее время бесспорным является нарушение временной организации гемодинамики, проявляющееся феноменом внутреннего и внешнего десинхроноза циркадианных и циркасептанных ритмов показателей гемодинамики, у больных артериальной гипертонией (АГ). При применении препаратов мелатонина больными эссенциальной гипертонией отмечается эффект снижения уровня диастолического артериального давления в среднем на 30 мм рт. ст. Подобный эффект, но выраженный гораздо меньше, наблюдается и у здоровых добровольцев. Очевидно, что фармакологическое действие мелатонина напрямую зависит от исходного тонуса сосудов.

Рассматривается ряд гипотез по механизму гипотензивного действия мелатонина. Мелатонин, благодаря синхронизирующим свойствам, способен ликвидировать рассогласование циркадианных ритмов. Во-вторых, у ряда больных АГ имеет место гиперреактивность гипофиз-адреналовой системы, функцию которой ограничивает мелатонин. Кроме того, мелатонин активирует дофаминэргиче-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 295 29.10.2015 12:26:33
Process Black

ские и ГАМК — эргические механизмы, возможно ослабленные при АГ. В-третьих, в развитии АГ играет роль снижение продукции $ПГЕ_2$ и других депрессоров. А мелатонин обладает свойством стимулировать синтез $ПГЕ_2$, простациклина. И, наконец, мелатонин контролирует активность Ca^{2+} каналов, нарушение деятельности которых считается одним из ключевых моментов патогенеза АГ.

Отечественные ученые Заславская Р.М., Щербань Э.А., Тейблюм М.М. (2012) выполняли исследование по оптимизации лечения метео- и магниточувствительных больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с использованием адаптогенов.

В работе подробно представлена оценка корреляционных отношений между факторами погоды и показателями гемодинамики пациентов с разным уровнем артериального давления. Описаны результаты изучения эффективности традиционного лечения больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца, а также включения в терапию препаратов адаптогенного действия (мелаксена, мебикара, элтацина) с учетом влияния метеорологической и геомагнитной активности на состояние гемодинамики пациентов. Оценены в сравнительном аспекте клинические показатели больных, данные инструментальных методов исследования (суточного мониторирования артериального давления, эхокардиографии, транскраниальной допплерографии сосудов головного мозга). Впервые представлены материалы по оптимизации лечения метео- и магниточувствительных больных с помощью адаптогенов, установлены метеопротективные и магнитопротективные свойства изучаемых лекарственных препаратов. Исследования проведены при поддержке программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

В результате проведенного исследования сделаны выводы, свидетельствующие о том, что пациенты с нормальным, пониженным и умеренно повышенным АД в одинаковой степени подвержены воздействию метеофакторов; при высокой степени АГ число корреляций между показателями АД и факторами погоды увеличивается практически втрое.Пациенты, страдающие АГ II–III стадии II–III степени в сочетании с ИБС и получающие традиционную терапию (ТТ), подвержены влиянию многих погодных факторов; включение в терапию мебикара существенно не уменьшает количество корреляций между показателями АД и факторами погоды; под влиянием мелаксена и элтацина уменьшается влияние погоды на показатели ге-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 296 29.10.2015 12:26:33
Process Black

модинамики. Кроме того установлено, что традиционная терапия больных АГ II–III стадии II–III степени в сочетании с ИБС обладает гипотензивным эффектом, влияя в основном на САД; оказывает антиангинальное действие, благоприятно влияя на систолическую и диастолическую функции ЛЖ; нормализует скоростные показатели мозгового кровотока; при этом ТТ существенно не уменьшает влияния факторов погоды на состояние гемодинамики пациентов.

Включение в терапию мелаксена усиливает гипотензивное действие ТТ, снижая уровень САД, ДАД, нормализуя суточный профиль АД; улучшает процессы сокращения и расслабления миокарда ЛЖ; нормализует скоростные показатели мозгового кровотока; при этом выявлено уменьшение влияния метео- и геомагнитной активности на параметры АД и показатели эхо- кардиографии.

Изучены гендерные отличия в эффективности гипотензивной терапии больных АГ II–III стадии II–III степени и ИБС, получающих комплексное лечение с мелаксеном; у мужчин выявлено более выраженное гипотензивное действие проводимой терапии, а также снижение вариабельности АД в ночные часы.

Установлено, что включение в терапию мебикара усиливает гипотензивное действие ТТ, снижая уровень САД, ДАД; влияет на диастолическую функцию ЛЖ; нормализует скоростные показатели мозгового кровотока и индексы периферического сосудистого сопротивления; что сопровождается уменьшением влияния геомагнитной активности на параметры АД и показатели эхокардиографии, уменьшением влияния метеофакторов на показатели транскраниальной допплерографии сосудов головного мозга.

Включение в терапию элтацина усиливает гипотензивное действие ТТ, снижая уровень САД, ДАД; улучшает сократительную функцию миокарда ЛЖ; нормализует скоростные показатели мозгового кровотока; это сопровождается уменьшением влияния метеофакторов на параметры АД и показатели эхокардиографии.

Следует отметить, что в результате выполненного исследования выявлены метеопротективные свойства лекарственных препаратов с адаптогенным действием (мелаксена, мебикара, элтацина), а также магнитопротективные свойства мелаксена и мебикара, которые могут быть использованы для лечения метео- и магниточувствительных больных с АГ и ИБС.

На основании проведенной научной работы даны практические рекомендации, которые свидетельствуют о том, что назначая гипо-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 297 29.10.2015 12:26:34
Process Black

тензивную и антиангинальную терапию пациентам с АГ и ИБС, необходимо учитывать метеочувствительность и магнитозависимость пациентов, что является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений.С целью потенцирования гипотензивного эффекта, нормализации суточного профиля АД, улучшения систолической и диастолической функции ЛЖ у метео- и магниточувствительных больных АГ II–III стадии II–III степени в сочетании с ИБС рекомендовано назначать на фоне ТТмелаксен (мелатонин) в дозе 3 мг в 22:00.

Кроме того, авторами рекомендовано с целью потенцирования гипотензивного эффекта, улучшения диастолической функции ЛЖ, нормализации параметров сосудистого тонуса и скоростных показателей церебрального кровотока метео- и магниточувствительным (особенно мнительным, слишком впечатлительным, зависящим от геомагнитных или метеопрогнозов) больным АГ II–III стадии II–III степени в сочетании с ИБС целесообразно назначать на фоне ТТмебикар в дозе 0,3 мг по 1 таблетке 3 раза в день.

С целью потенцирования гипотензивного эффекта, улучшения систолической функции ЛЖ, увеличения толерантности к физической нагрузке и уменьшения функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) у метео- и магниточувствительных больных АГ II–IIIстадии II–III степени в сочетании с ИБС рекомендовано назначать на фоне ТТэлтацин дозе 220 мг 3 раза в день сублингвально.

Таким образом, приведенные литературные данные отчетливо демонстрируют изменения продукции мелатонина у больных сердечно-сосудистой патологией, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией. На настоящем этапе нельзя однозначно ответить на вопрос, что первично: генетически обусловленные нарушения продукции мелатонина, приводящие, наряду с другими факторами, к формированию патологии сердечно-сосудистой системы или в результате повышенной потребности в мелатонине в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии, когда истощаются резервные возможности ферментных систем, участвующих в его синтезе, с последующим снижением его ночной секреции эпифизом. Возможно, что имеют место оба механизма.

Было проведено исследование продукции мелатонина у 54 больных нейроциркуляторной дистонией (НЦД), гипертонической болезнью II стадии (ГБ II ст.), ИБС различных функциональных клас-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 298 29.10.2015 12:26:34
Process Black

сов. Целью исследования явилось не только изучение секреции мелатонина при различных патологиях сердечно-сосудистой системы, но и оценка влияния тяжести патологии на уровень его продукции и суточную ритмику. Этим исследованием было подтверждено предположение об изменении продукции мелатонина у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Авторы делают вывод, что повышение продукции мелатонина у больных НЦД является свидетельством активизации компенсаторных механизмов на стадии функциональных расстройств с последующим истощением резервных возможностей на стадии формирования артериальной гипертонии. По мере увеличения степени тяжести сердечно-сосудистой патологии снижается не только продукция мелатонина в целом, но и резко нарушается ритмика его продукции с отсутствием достоверных различий между дневными и ночными уровнями.

10.3. Влияние колебаний электромагнитного поля Земли и стрессогенных воздействий на продукцию мелатонина у больных артериальной гипертензией

Интерес к проблеме влияния колебаний естественного электромагнитного поля Земли (ЭМПЗ) на продукцию мелатонина обусловлен как теоретическими, так и практическими аспектами этой проблемы.

В связи с тем, что начальным этапом фотопериодической регуляции ритма секреции мелатонина является восприятие световых импульсов сетчаткой с последующей передачей информации о светопериоде по ретиногипоталамическому тракту, наличие магниторецепторных свойств у палочек сетчатки позволяет предполагать, что воспринимаемые ей колебания ЭМПЗ также могут оказывать влияния на продукцию мелатонина эпифизом. Подтверждением этому являются экспериментальные исследования, выполненные на животных при моделировании в лабораторных условиях колебаний электромагнитных полей аналогичных по силе ЭМПЗ. Показано, что колебания слабых электромагнитных полей подавляют активность эпифизарной N-ацетилтрансферазы, являющейся лимитирующим

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 299 29.10.2015 12:26:34
Process Black

ферментом в цепи реакций трансформации серотонина в мелатонин, снижают электрическую активность пинеалоцитов и содержание в них цАМФ, и ингибируют синтез мелатонина. Другим, не менее важным фактом, логически вытекающим из изменения функций эпифиза в ответ на колебания слабых электромагнитных полей, является феномен изменения циркадианных ритмов физиологических функций животных в результате колебаний искусственных электромагнитных полей аналогичных по силе ЭМПЗ. Данный факт позволил исследователям предположить, что колебания ЭМПЗ могут являться дополнительным внешним синхронизирующим фактором (кроме фотопериода) эндогенных ритмов живых организмов.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* у животных, а также в исследованиях на добровольцах продемонстрировано, что колебания искусственных электромагнитных полей аналогичных по силе ЭМПЗ изменяют проницаемость клеточных мембран, посредством снижения их гидрофобности и повышают активность Ca^{2+} каналов клеточных мембран.

Помимо слабых колебаний ЭМПЗ существуют колебания, расцениваемые как геомагнитные возмущения или бури, характеризующиеся резкими изменениями параметров геомагнитного поля Земли.

Известно, что частота и интенсивность геомагнитных возмущений и бурь строго зависит от солнечной активности, имеющей циклический характер с периодом 11,1 года. Наибольшее количество геомагнитных возмущений и бурь приходится на вторую половину солнечного цикла. Кроме того, геомагнитные возмущения и бури имеют строгую сезонную ритмику с максимумами в периоды равноденствия, то есть в переходные сезоны года.

В литературе имеются единичные исследования, в которых изучалось влияние колебаний естественных, а не искусственно смоделированных, ЭМПЗ на продукцию мелатонина. В эксперименте на крысах, при содержании их в течение двух лет в условиях искусственного фотопериода, показано наличие сезонной ритмики продукции мелатонина, совпадающей с ритмом горизонтальной Н-компоненты ЭМПЗ. В исследованиях, проведенных на людях в условиях крайнего Севера, выявлено изменение суточной ритмики продукции мелатонина в периоды геомагнитных возмущений и бурь. У здоровых добровольцев в условиях высоких северных широт в разные сезоны года показана прямая корреляционная зависимость между колебаниями ЭМПЗ (смотрели по величине К-индекса, измеряемого с трех

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 300 29.10.2015 12:26:35
Process Black

часовыми интервалами в течение суток) и суточным ритмом секреции мелатонина (суточный ритм продукции мелатонина определяли по его концентрации в слюне).

Все вышеперечисленное позволяет предполагать, что, помимо фотопериода, в механизмах регуляции ритмической продукции мелатонина принимают участие колебания ЭМПЗ. С другой стороны, чрезмерные по интенсивности колебания (геомагнитные возмущения и бури) могут оказывать патологическое влияние на организм человека, вероятно, посредством подавления продукции мелатонина и нарушения ритмики его продукции (схема № 3).

Научным коллективом под руководством С.И. Рапопорта в 2006 г. было проведено исследование влияния колебаний ЭМПЗ на секрецию мелатонина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на выборке из 42 больных с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца разных функциональных классов.

Данным исследованием было доказано, что у больных с заболеваниями сердечнососудистой системы в периоды геомагнитных возмущений и магнитных бурь отмечается достоверное подавление продукции мелатонина.

В настоящее время в результате наблюдений за больными с сердечно-сосудистой патологией установлено, что по мере роста активности геомагнитного поля возрастает число острых инфарктов миокарда, колебаний показателей свертываемости у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), появляются изменения суточной ритмики артериального давления и числа сердечных сокращений, чаще возникают нарушения ритма сердца (Рапопорт с соавт., 1997, 1998; Раевская, 1997). Выявлено, что происходит нарушение ритмов вегетативных показателей вплоть до развития вегетативных кризов, существенное значение для которых имеет содержание мелатонина.

В течение последних 10 лет изучается влияние мелатонина на сердечнососудистую систему (Scalbert et al., 1998). В экспериментальных работах на животных (лабораторные крысы, овцы) были получены данные о наличии рецепторов к мелатонину в эндотелии сосудов, сердце, тканях головного мозга, периферических тканях (Jockers, Petit et al., 1998; Scalbert et al., 1998). Установлено, что мелатонин регулирует артериальное давление и сердечный ритм, препятствует развитию атеросклероза и снижает агрегацию тромбоцитов, уменьшая, таким образом, риск развития ИБС (Cagnacci, 1996; Weekley, 1995).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 301 29.10.2015 12:26:35
Process Black

Схема 3. Влияние геомагнитных возмущений и бурь на сезонные обострения заболеваний

Установлено влияние колебаний естественных электромагнитных полей Земли на продукцию мелатонина. Исследователями высказано предположение о том, что основным органом, воспринимающим воздействие ЭМП, является эпифиз, что затем получило подтверждение: продукция мелатонина под воздействием ЭМП снижалась (Рапопорт с соавт., 1997, 1998).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 302 29.10.2015 12:26:35
Process Black

Однако, в других работах, проведенных на животных (на коровах, хомяках, форели и лабораторных крысах) не выявлено существенного изменения продукции мелатонина в зависимости от воздействия ЭМП на исследуемое животное (Bushard et al., 1998; Losher et al., 1998; Mann et al., 1998; Renter et al., 1998).

Принимая во внимание данные скорой помощи г.Москвы, свидетельствующие о том, что в периоды магнитных бурь возрастает количество обращений, связанных с повышением АД и развитием гипертонических кризов (Комаров с соавт., 1989), представляется важным и оправданным изучение механизмов влияния естественного магнитного поля Земли на уровень артериального давления и колебания продукции мелатонина у больных гипертонической болезнью. Такое исследование было выполнено учеными ММА им. И.М. Сеченова.

Исследование проводилось в условиях стационара на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова.

Для выполнения поставленных целей были сформированы следующие группы:

– группа больных гипертонической болезнью II стадии, состоящая из 52 лиц мужского пола, средний возраст которых был 42 $\pm$ 0,92 года.
– контрольная группа состояла из 11 здоровых молодых людей, средний возраст которых составлял 23 $\pm$ 1,46 года.

Исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией — сахарным диабетом, циррозом печени, системными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, с патологией щитовидной железы, язвенной болезнью, т.к. при данных заболеваниях отмечается снижение продукции М (Малиновская, 1997).

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное и лабораторное исследование. Особое внимание уделялось проведению эхокардиографического исследования, где выявлялось наличие признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, проводилась консультация окулиста для определения гипертонической ангиопатии сетчатки. Артериальное давление определялось но методу Н.С. Короткова. За 30 минут до измерения АД пациент не курил и не принимал кофеинсодержащие продукты, за 10 минут до измерения отдыхал. Уровень АД определялся трехкратно, с 10 минутным интервалом. Клиническим (случайным) АД считалось среднее из двух наиболее близких по значению величин.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 303 29.10.2015 12:26:35
Process Black

Диагноз гипертонической болезни устанавливался на основании обследования с делением на стадии заболевания по классификации ВОЗ 1996 года по данным поражения органов мишеней. Наличие уровня артериального давления выше 140 и ниже 90 мм рт. ст. при поступлении, признаков гипертрофии миокарда по результатам

ЭКГ, гипертонической ангиопатии сетчатки позволило установить диагноз гипертонической болезни II стадии. Контрольную группу составили здоровые молодые люди с отсутствием жалоб со стороны каких-либо систем и органов. Для исключения скрытой патологии проводилось клинической обследование.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием мониторов АВРМ и АВРМ-02/М (Meditech Ltd. –Medical Electronics, Венгрия).

Программа работы приборов мониторирования основывалась на следующих нормальных величинах.

1. Среднесуточное АД — не более 135 и 85 мм рт. ст.
2. Среднедневное АД — не более 140 и 90 мм рт. ст., не менее 100 и 60 мм рт. ст.
3. Средненочное АД — не более 120 и 80 мм рт. ст. не менее 90 и 50 мм рт.ст.

В работе оценивались следующие параметры:

– среднесуточное систолическое и диастолическое АД;
– среднедневное систолическое и диастолическое АД;
– средненочиое систолическое и диастолическое АД;
– суточный индекс (в норме 10–0%):
– временной гипертонический индекс (патологический при величине более 25%);
– стандартное отклонение (коэффициент вариации (не более 15%).

Суточный индекс — отражает в процентах разницу между средними значениями АД в дневное и ночное время, т.е. степень ночного снижения АД.

Временной гипертонический индекс указывает, в каком проценте времени от общей длительности мониторирования уровень АД был выше нормальных величин. Величина однозначно считается патологической >25%. Стандартное отклонение А Д –показатель вариабельности АД.

Исследование мелатонина проводилось в моче, собранной раздельно в дневное (с 8 часов до 20 часов) и ночное (с 20 часов до 8 часов) время суток. Всего было собрано 244 анализа мочи. До проведе-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 304 29.10.2015 12:26:36
Process Black

ния исследования концентрации мелатонина порции анализов мочи в объеме 4 мл замораживали при температуре -20° С. Определение мелатонина проводилось радиоиммунным методом с использованием Нз-меченого мелатонина с помощью автоматического гаммасчетчика LRD-Wailac модель 1181 (Швеция) в лаборатории госпиталя Св. Кьерана (Каролинский институт, Стокгольм, Швеция).

Измерение мелатонина проводилось в нмоль/л. Геомагнитная обстановка оценивалась по величине суммарного К-индекса (данные ИЗМИРАН РАН). Спокойной считали обстановку при величине К-индекса ниже 15, возмущенной от 15 до 25. Величина К-индекса выше 25 расценивалась как магнитная буря.

Наличие прямой корреляционной связи между продукцией мелатонина эпифизом и его концентрацией в моче при нормальном со-

Таблица 5.
Результаты суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии в различные периоды геомагнитной обстановки

		Среднее	Среднее	Стандартное отклонение		Временной индекс
		систолическое АД	диастолическоеАД	систолическое	диастолическое	
Спокойный период	Сутки	136,00 ± 2,093	88,40 ± 1,469	15,96 ± 1,008	13,92 ± 1,076	54,49 ± 3,473
	День	142,05 ± 2,086	93,48 ± 1,482	14,00 ± 0,536	11,51 ± 1,304	57,24 ± 4,076
	Ночь	125,46 ± 2,287	80,51 ± 1,657	12,50 ± 0,686	11,28 ± 0,478	50,90 ± 3,88
Период возмущения	Сутки	140,26 ± 1,905	89,72 ± 1,350	16,36 ± 0,532	13,61 ± 0,570	63,55 ± 3,133
	День	145,91 ± 2,033	93,94 ± 1,960	14,56 ± 0,633	11,84 ± 0,588	66,16 ± 3,383
	Ночь	131,38 ± 4,745	80,24 ± 1,844	12,55 ± 0,567	11,39 ± 0,903	58,53 ± 4,135
Период магнитной бури	Сутки	143,77 ± 2,560	93,51 ± 2,375	15,17 ± 0,750	12,60 ± 0,466	66,28 ± 4,082
	День	149,31 ± 2,869	97,78 ± 2,440	12,93 ± 0,633	11,03 ± 0,488	68,41 ± 4,082
	Ночь	131,01 ± 3,486	83,50 ± 2,991	11,61 ± 0,529	10,32 ± 0,824	59,46 ± 5,412

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 305 29.10.2015 12:26:36
Process Black

стоянии печени и почек позволило исследователям оценить уровень и ритм продукции мелатонина, основываясь на изучении уровня и его концентрации в моче.

Изменения уровня артериального давления в разные периоды геомагнитной обстановки у больных гипертонической болезнью II стадии представлены в табл. 5 у контрольной группы — в табл. 6.

Представленные результаты достаточно убедительно свидетельствуют о неблагоприятном воздействии повышения активности геомагнитного поля Земли на уровень артериального давления в группе больных. Результаты среднесуточного систолического артериального давления в спокойный геомагнитный период достоверно ниже среднесуточного уровня АД в магнитную бурю. АД в период возмущения по сравнению с периодом геомагнитного покоя и в период магнитной бури по сравнению с периодом возмущения имеют тенденцию к повышению, но эти результаты достоверно не различаются.

Таблица 6.

Результаты суточного мониторирования артериального давления у контрольной группы в различные периоды геомагнитной обстановки

		Среднее систолическое АД	Среднее диастолическое АД	Стандартное отклонение систолическое	Стандартное отклонение диастолическое	Временной индекс
Спокойный период	Сутки	118,37 ± 2,855	72,43 ± 3,354	12,81 ± 0,756	10,23 ± 0,620	5,49 ± 2,569
	День	124,05 ± 2,903	76,90 ± 3,101	9,66 ± 0,723	8,08 ± 0,741	6,22 ± 2,569
	Ночь	104,97 ± 8,844	61,63 ± 4,034	9,60 ± 0,773	7,44 ± 0,559	1,35 ± 0,986
Период возмущения	Сутки	119,85 ± 1,840	74,18 ± 1,606	13,85 ± 1,877	12,58 ± 1,041	13,16 ± 1,952
	День	125,60 ± 1,846	78,75 ± 1,296	14,34 ± 1,877	11,32 ± 1,194	15,01 ± 3,200
	Ночь	107,50 ± 2,453	66,76 ± 4,680	10,23 ± 1,128	8,22 ± 0,628	8,59 ± 1,966
Период магнитной бури	Сутки	119,97 ± 3,467	73,94 ± 3,963	12,91 ± 0,923	11,07 ± 0,733	8,38 ± 4,330
	День	123,55 ± 3,325	77,16 ± 4,164	10,70 ± 1,088	9,27 ± 0,830	7,46 ± 4,050
	Ночь	109,20 ± 3,581	65,06 ± 3,650	11,81 ± 1,683	10,30 ± 1,358	6,22 ± 2,276

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 306 29.10.2015 12:26:36
Process Black

Показатели среднесуточного диастолического АД демонстрируют намеченную выше тенденцию –АД растет по мере роста геомагнитной активности, наиболее выраженный рост диастолического АД наблюдается в период магнитной бури. Однако различия менее выражены и не носят статистически значимый характер.

Наиболее интересными представляются изменения среднедневного профиля АД. Если показатели среднедневного систолического АД полностью повторяют картину среднесуточного систолического АД с ростом уровня АД с ростом активности геомагнитного поля Земли и достижением достоверных различий между уровнем среднедневного систолического АД в спокойный период и магнитную бурю, то реакция среднедневного диастолического АД в период магнитной бури достигает достоверных различий по сравнению с среднедневным диастолическим АД в спокойный период с сохранением повышения АД, по мере роста активности геомагнитного поля.

Интересно отметить, что разница среднесуточного и среднедневного систолического АД в спокойный период и магнитную бурю составляет 7 мм рт. ст. Показатели средненочного систолического и диастолического АД выглядят несколько иначе: систолическое АД повышается в период геомагнитного возмущения и сохраняется на этом уровне в магнитную бурю. Диастолическое АД, сохраняется на одинаковом уровне в спокойный период и в период возмущения, незначительно повышаясь в магнитную бурю.

Исследования контрольной группы демонстрируют нормальный уровень среднедневного, средненочного и среднесуточного АД независимо от колебаний активности геомагнитного поля. Показатель стандартного отклонения среднесуточного систолического артериального давления во все периоды геомагнитной обстановки превышает норму. Наибольшая величина стандартного отклонения наблюдается в период геомагнитного возмущения, а наименьшая –в период магнитной бури. Однако, различия величин не достоверны.

Показатели среднедневного и средненочного систолического стандартного отклонения находятся в пределах нормальных величин.

Сохраняется выявленная выше тенденция –наибольшая величина стандартного отклонения регистрируется в период геомагнитного возмущения, наименьшая –в период магнитной бури. Что касается диастолического среднесуточного стандартного отклонения, то его значение не превышает норму, колебания изучаемого параметра

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 307 29.10.2015 12:26:37
Process Black

слабо выражены, достоверно не различимы. Наиболее низкие показатели по-прежнему наблюдаются в период магнитной бури.

Ценным критерием тяжести течения артериальной гипертонии является временной гипертонический индекс –величина, указывающая в каком проценте времени АД от общей длительности мониторирования уровень АД был выше нормальных величин.

У наблюдаемой группы больных временной индекс во все периоды мониторирования по всем показателям превосходит 50% (табл. 5).

Анализ полученных данных позволяет заключить, что рост активности геомагнитного поля Земли утяжеляет течение гипертонической болезни. Среднесуточный временной индекс заметно возрастает в период геомагнитного возмущения по сравнению с периодом покоя и в дальнейшем по мере роста активности геомагнитного поля и развитии магнитной бури продолжается рост данного показателя. Однако, достоверных различий между временным индексом в период геомагнитного возмущения и бури не отмечается. Различия между величиной временного индекса в период покоя и магнитной бури выражены и достоверны. Показатели среднедневного временного гипертонического индекса наиболее высоки в периоды геомагнитной бури. Наблюдается картина, подобная колебаниям среднесуточного временного индекса –выраженный достоверный рост показателя наблюдается в период геомагнитного возмущения с дальнейшим менее значимым увеличением показателя в период магнитной бури. Достоверная разница между временным индексом в спокойный период и магнитную бурю сохраняется.

Величина средненочного временного гипертонического индекса несколько ниже, чем показатели среднедневного временного индекса. Однако, изменения изучаемого параметра подобны вышеописанным. Статистически достоверный рост временного индекса отмечен в период геомагнитного возмущения по сравнению с периодом покоя, а от периода возмущения к периоду магнитной бури сохраняется тенденция к росту оцениваемой величины.

Колебания показателей временного индекса у лиц контрольной группы не выходят за пределы нормальных величин и достоверно ниже, чем у пациентов, страдающих гипертонической болезнью.

Следует отметить, что на протяжении всех периодов исследования у больных, страдающих гипертонической болезнью II стадии, сохранялся суточный ритм колебаний артериального давления, что

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 308 29.10.2015 12:26:37
Process Black

подтверждено нормальным снижением уровня ночного артериального давления по отношению к дневному. Показатели суточного индекса представлены в табл. 7.

Таким образом, результаты анализа суточного мониторирования артериального давления у лиц, страдающих гипертонической болезнью II стадии позволяют заключить, что рост активности геомагнитного поля неблагоприятно сказывается на суточном, дневном и ночном профиле артериального давления. Отмечается рост не только средних величин среднесуточного, среднедневного и средненочного артериального давления, но и столь важной величины, как временной гипертонический индекс. При этом у наблюдаемых лиц сохраняется суточный ритм колебаний артериального давления.

Для понимания механизмов воздействие колебаний активности геомагнитного поля на течение гипертонической болезни определен уровень продукции мелатонина в разные периоды геомагнитной обстановки.

Как представлено в таблице 8, у изучаемой группы больных в спокойный период дневная концентрация М незначительно ниже ночной. В данном случае можно говорить о минимально выраженной тенденции к сохранению суточного ритма продукция М. У лиц

Таблица 7.

Показатели суточного индекса артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии в различные периоды геомагнитной обстановки

	Спокойный период	Геомагнитное возмущение	Магнитная буря
Суточный индекс	15,1 ± 1,478	15,88 ± 1,213	14,21 ± 1,771

Таблица 8.

Концентрация мелатонина в моче у больных гипертонической болезнью II стадии в различные периоды геомагнитной обстановки

Группы	Спокойный период		Возмущение		Магнитная буря	
	День	Ночь	День	Ночь	День	Ночь
ГБ-II	1,14±0,024	0,15±0,012	0,13±0,007	0,16±0,08	0,12±0,014	0,12±0,018
Контроль	0,11±0,015	0,36±0,037	0,14±0,023	0,29±0,029	0,13±0,024	0,27±0,018

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 309 29.10.2015 12:26:37
Process Black

контрольной группы четко и достоверно выражена суточная ритмика продукции М. При сравнении дневной концентрации М у обеих групп величины статистически не различимы, контрольная группа отличается более низким уровнем концентрации М по сравнению с лицами, страдающими гипертонической болезнью. Ночная концентрация М характеризуется статистически достоверным низким уровнем концентрации М у больных гипертонической болезнью.

Период геомагнитного возмущения характеризуется появлением четкого суточного ритма продукции М в группе наблюдаемых больных. Различия содержания мелатонина в дневной и ночной порциях мочи носят статистически значимый характер. Однако, сравнение результатов ночной концентрации М у лиц контрольной группы и больных позволяет говорить о сохранении подавления ночной продукции М у больных гипертонической болезнью. Дневная концентрация М у больных гипертонической болезнью имеет тенденцию к снижению по сравнению со спокойным периодом в данной группе и периодом возмущения в группе контроля.

Влияние магнитной бури существенно сказывается на ритме продукции М у больных гипертонической болезнью: суточный ритм полностью сглаживается, ночная и дневная концентрация М одинаково низкие. Контрольная же группа характеризуется сохранением высокой ночной продукции М, и, следовательно, сохранением четкого циркадианного ритма. Несмотря на сохраняющийся четкий суточный ритм и достоверные различия между дневным и ночным уровнем концентрации М в контрольной группе, ночная продукция М снижается по мере роста активности геомагнитного поля, достигая достоверно различимых величин между ночной концентрацией в спокойный период/период возмущения и спокойный период/ магнитную бурю. В период магнитной бури по сравнению с периодом возмущения следует дальнейшее угнетение продукции М, но в данном случае можно говорить лишь о намеченной тенденции. Статистически значимых различий величины не достигают.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что рост активности геомагнитного поля до состояния возмущения приводит к появлению четкого суточного ритма продукции М за счет достоверного повышения уровня его ночной продукции и тенденции к снижению дневной продукции. В период магнитной бури происходит резкое подавление ночной продукции М, которая соответствует дневному уровню содержания вещества в моче, что приводит

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 310 29.10.2015 12:26:38
Process Black

к полному исчезновению нормального ритма продукции М. В контрольной группе суточный ритм продукции М с высокой концентрацией М в ночные часы сохранен во все периоды геомагнитной обстановки.

Гипертоническая болезнь в последнее время все чаще рассматривается как результат процесса адаптации к стрессовым ситуациям.

Нарушение продукции мелатонина ведет к снижению адаптивных возможностей организма к условиям внешней среды. У наблюдаемой группы пациентов выявлено снижение ночного уровня продукции М и отсутствие четкого суточного ритма его продукции даже в спокойный геомагнитный период. Следовательно, можно говорит о наличии десинхроноза у данного контингента больных, что ведет к развитию артериальной гипертензии. Несмотря на нормализацию четкого суточного ритма продукции М в период геомагнитного возмущения, уровень артериального давления повышается по сравнению с периодом геомагнитного покоя. Таким образом, можно заключить, что хотя стресс малой интенсивности, которым является геомагнитное возмущение, приводит к нормализации суточного ритма продукции М, его количественное содержание остается низким и даже небольшой стресс сопровождается еще большим повышением артериального давления (Лядов К.В., Кухарчук В.В., Преображенский В.Н., 2009 г.).

Группа ученых-исследователей Всероссийского центра медицины катастроф Защита изучали продукцию мелатонина у лиц, подвергшихся воздействию посттравматического дистресссиндрома (PTSD). На основании полученных данных установлено, что при посттравматическом дистресссиндроме существенно снижается количество суточной продукции мелатонина, а также нарушается суточный ритм его выработки: достоверно увеличена утренняя и дневная продукции мелатонина как в основной, так и в контрольной группах при данном патологическом воздействии, вместе с тем, суточная его экскреция также остается на низком уровне как в основной, так и в контрольной группах (схема 4), что в конечном итоге тоже ниже, чем выработка мелатонина в дневное время суток.

Нарушение процесса адаптации к условиям внешней среды в полной мере проявляется в период магнитной бури. Артериальное давление продолжает повышаться, дневная и ночная продукция мелатонина регистрируется на одинаково низком уровне. Контрольная группа характеризуется нормальным уровнем артериального давле-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 311 29.10.2015 12:26:38
Process Black

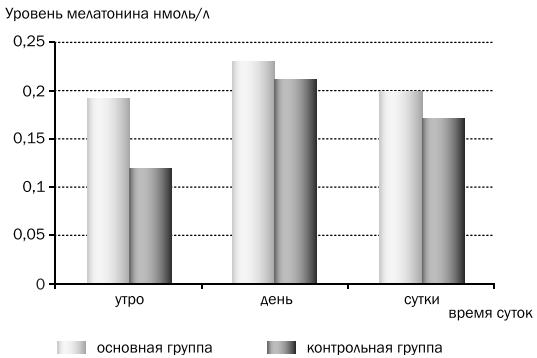


Схема 4. Концентрация мелатонина у пациентов с PTSD

ния и практически в 2 раза превышающим количеством продуцированного М в ночное время во все периоды геомагнитной обстановки.

На основании вышеизложенного, можно предположить, что увеличение числа гипертонических кризов и эпизодов повышения артериального давления в период магнитных бурь обусловлено реакцией эпифиза на бурю. Подавление продукции мелатонина ведет к нарушению регуляции артериального давления и снижает способность организму противостоять стрессу, которым является магнитная буря, а определение мелатонина является важным для прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом представленные нами данные показывают высокую частоту формирования сердечно-сосудистых заболеваний при различных формах АГ и различные механизмы формирования АГ, что диктует необходимость применения немедикаментозных и медикаментозных методов профилактики и лечения этого заболевания.

Обсуждение результатов выполненного исследования, выводы и практические рекомендации

Проведенное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой, эндокринной систем и электролитного обмена у здоровых лиц, больных ПАГ, ГБ-I и II стадиями в различное время суток показало, что на различных этапах развития артериальной ги-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 312 29.10.2015 12:26:38
Process Black

пертонии имеются как общие, так и специфические черты нейрогуморальной регуляции гемодинамики, зависящие не только от стадии патологического процесса, но и от фазы циркадианного цикла.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц в различное время суток характеризовалось существенным увеличением среднесуточных показателей ударного и минутного объемов, ударного и сердечного индексов ($P < 0,001$), достоверным увеличением систолического артериального давления, мощности правого желудочка в дневные ($P < 0,01$) и вечерние часы ($P < 0,001$) по сравнению с утренними показателями, повышением сердечного индекса и минутного объема в 16.00 ч. по сравнению с показателями в вечернее время ($P < 0,05$). Кроме того, у здоровых людей установлено уменьшение диастолического артериального давления в дневные часы ($P < 0,05$) в сравнении с фоновыми значениями и понижение удельного периферического сопротивления, среднего давления в легочной артерии в 16.00 ч. по сравнению с показателями в 8.00 ч. ($P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,01$) и 24.00 ч. ($P < 0,05$).

Для гормонального статуса, электролитного обмена у здоровых лиц характерно увеличение секреции паратгормона в 16.00 ч. и его среднесуточного уровня в сравнении с фоновыми значениями ($P < 0,005$), а также существенное уменьшение среднесуточного уровня кортизола ($P < 0,001$) и ионизированного кальция в дневные часы ($P < 0,01$) по сравнению с утренними величинами. У здоровых людей контрольной группы также выявлена отчетливая суточная динамика секреции кортизола и альдостерона, характеризовавшаяся наиболее высокими уровнями в 8.00 ч., снижением по сравнению с утренними величинами в 16.00 ч. и минимальным содержанием данных гормонов в 24.00 ч. ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты исследований сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у здоровых людей в различное время суток могут быть рекомендованы в качестве нормативов для практической работы в кабинетах и отделениях функциональной диагностики при отборе лиц для специальных работ, при профилактических осмотрах и научных исследованиях.

Изучение сердечно-сосудистой системы у больных ПАГ в различное время суток позволило установить достоверное увеличение среднесуточных показателей систолического, диастолического, среднего гемодинамического АД ($P < 0,001$), среднего давления в легочной артерии и удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$);

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 313 29.10.2015 12:26:39
Process Black

а также уменьшение среднесуточных показателей ударного объема, ударного индекса ($P < 0,01$) и минутного объема ($P < 0,001$). При этом систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое АД в 16.00 ч. и 24.00 ч. повышались по сравнению с утренними показателями ($P_1 < 0,01$; $P_3 < 0,001$).

У больных ПАГ выявлены отчетливые прессорные гормональные сдвиги, выражавшиеся в активации рениа-ангиотензин-альдостероновой системы и снижении среднесуточного уровня калия в сыворотке крови. Вместе с тем, у лиц с ПАГ отмечалось увеличение активности ряда депрессорных звеньев эндокринной системы, что, по-видимому, свидетельствует о включении компенсаторных гормональных механизмов в ответ на повышение артериального давления.

Это относится к повышению среднесуточного уровня ПНГ и $ПГЕ_2$, а так же к увеличению секреции паратгормона в вечерние часы. Кроме того, у больных ПАГ среднесуточный уровень натрия в сыворотке крови оказался, ниже, чем у здоровых людей. Это, вероятно, объясняется увеличением натрийуреза у лиц с ПАГ, поскольку ПНГ и $ПГЕ_2$ помимо прямого гипотензивного действия на сосудистую стенку обладают также выраженным натрийуретическим эффектом.

Уменьшение содержания натрия в организме способствует снижению артериального давления, однако, в свою очередь гипонатриемия стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Полученные данные позволили предположить, что у лиц с ПАГ происходит перестройка гормональной регуляции, характеризующаяся усилением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и значительным компенсаторным напряжением депрессорных механизмов. При изучении взаимосвязи гемодинамики с показателями нейрогуморальной регуляторной системы в различное время суток было установлено, что в 8.00 ч. уровень предсердного натрийуретического гормона /ПНГ/ был положительно связан с величиной систолического АД и имел отрицательную связь с мощностью левого желудочка и величиной среднего давления в легочной артерии. Прямая зависимость между артериальным давлением и секрецией ПНГ может быть объяснена тем, что в условиях гипокинетического типа кровообращения, который преобладая у обследованных лиц с ПАГ, основным стимулятором образования ПНГ становится гипертензия, а не нагрузка объемом, как это наблюдается

у здоровых людей. Известно, что нагрузка давлением также может усиливать секрецию ПНГ.

Выявленная отрицательная связь ПНГ с мощностью левого желудочка и величиной среднего давления в легочной артерии согласуется с результатами исследований В.Б. Островского (1989), который установил у лиц с ПАГ сильную отрицательную связь (r = 0,73) между содержанием ПНГ и насосной функцией сердца. В 16.00 ч. у больных ПАГ выявлены отчетливые отрицательные связи между ЧСС и секрецией $ПГЕ_2$, а так же между величиной артериального давления и уровнем калия в сыворотке крови. Известно, что калий в физиологических концентрация обладает умеренным гипотензивным эффектом. В 24.00 ч. уровень паратгормона был положительно связан с ударным объемом и отрицательно с индексом упругости артерий. Эти взаимосвязи объясняются, вероятно тем, что повышение секреции паратгормона у больных ПАГ в вечернее время является компенсаторной реакцией, включающейся в ответ на повышение АД в вечерние часы. У больных ПАГ установлено снижение суточных колебаний показателей работы обоих желудочков сердца, систолического давления в легочной артерии и секреции кортизола, а также увеличение колеблемости в течение суток уровня ПГJ, что может свидетельствовать о нарушении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у этих больных.

Таким образом, можно, полагать, что формирование артериальной гипертензии у больных ПАГ определяется в течение суток функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой и депрессорной гуморально-регуляторной системами. Так, если в утренние часы — в основном за счет РААС, $ПГЕ_2$, и калиевого обмена, а в вечернее время — функционального состояния РААС и компенсаторного повышения секреции ПНГ. Следует отметить, что у больных ПАГ на протяжении суток наблюдается повышенная секреция $ПГЕ_2$, что, по-видимому; свидетельствует о значительных функциональных резервах депрессорной простагландиновой системы при данном заболевании. Этим вероятно, в определенной мере может объясняться тот факт, что только у части больных пограничная артериальная гипертензия прогрессирует в гипертоническую болезнь.

У больных с гипертонической болезнью I стадии среднесуточная величина удельного периферического сосудистого сопротивления и мощности левого желудочка оказались умеренно повышенны-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 315 29.10.2015 12:26:39
Process Black

ми, а ударный и сердечный индексы не отличались от показателей у здоровых людей. Среди больных ГБ-1 ст., в основном, были лица с эукинетическим и гиперкинетическим типом кровообращения. Можно полагать, что гипертензивные реакции в группе больных ГБ-1 ст. обусловлены не только увеличением удельного периферического сопротивления, но и колебаниями минутного объема крови. Повышение мощности левого желудочка у лиц с ГБ-1 ст. объясняется, вероятно, переносом значительного количества крови на фоне увеличенной нагрузка давлением на левый желудочек. У больных ГБ-I ст., выявлено увеличение уровня альдостерона и снижение среднесуточного содержания калия в сыворотка крови. Активность ренина плазмы у них была в пределах нормы, что, по-видимому, обусловлено повышением активности тканевой ренин-ангиотензиновой системы, не определяющейся при радиоиммунном анализе плазмы, что наблюдается при хронизации артериальной гипертензии. В 16.00 ч. и 24.00 ч. у больных ГБ-I ст. установлена отчетливая положительная связь между удельным периферическим сопротивлением и уровнем простагландина J и обратная зависимость между секрецией ПГJ и сердечным, а так же ударным индексами. Известно, что ПГJ является депрессорным простагладином, однако лишь высокие фармакологические его дозы оказывают гипотензивный эффект на системный кровоток. Так же считается доказанным, что секреция простациклина стимулируется норадреналином, причем гемодинамические реакции в этих условиях определяются норадреналинемией. Можно полагать, что уровень простагландина J в венозной крови является маркером норадреналинемии и активности симпатической нервной системы.

Вместе с тем, у больных ГБ-I ст. наблюдался ряд компенсаторных реакций, включавших в себя увеличение среднесуточного уровня предсердного натрийуретического гормона, ионизированного кальция и паратгормона. Обращал на себя внимание тот факт, что у лиц с ГБ-I ст., не выявлено повышение среднесуточного уровня $ПГЕ_2$, как это имело место у больных ПАГ. Видимо, у больных ГБ-I ст. снижаются функциональные резервы депрессорной простагландиновой системы. Это, очевидно, может приводить к истощению продукции $ПГЕ_2$ при длительно существующей артериальной гипертензии.

При изучении взаимосвязи гемодинамики с показателями нейрогуморальной регуляторной системы установлено, что в 8,00 ч. и 24.00 ч. у больных ГБ-I ст, уровень ПНГ был положительно связан

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 316 29.10.2015 12:26:39
Process Black

с объемом внеклеточной жидкости, а в 8.00 ч. так же и с сердечным, и ударным индексами. Это объясняется, вероятно, тем, что нагрузка объемом является стимулятором секреции предсердного натрийуретического гормона. В 8.00 ч. у лиц с ГБ-I ст. установлена так же прямая зависимость между уровнем $ПГЕ_2$ и показателями сердечного выброса и отрицательная связь удельного периферического сопротивления /УПС/ и индекса упругости артерий /ИУА/ с секрецией простагландина $Е_2$. У больных ГБ-I ст. установлено снижение суточной колеблемости некоторых показателей сократительной способности, энергетики миокарда обоих желудочков сердца, уровня секреции предсердного натрийуретического гормона, ПГJ и калия. Это, по-видимому, может свидетельствовать о десинхронозе сердечной деятельности и инсекреторной функции предсердий у данного контингента больных.

Таким образом, можно полагать, что в утренние часы гипертензивные реакции у больных ГБ-I ст. в значительной мере определяются функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновсй системы, а в дневные и вечерние часы активностью симпатической нервной системы, маркером которой может, вероятно, служить уровень ПГJ (6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$) в плазме крови.

Гипертоническая болезнь II стадии характеризуется качественно новыми гемодинамическими сдвигами. Установлено, что у лиц с ГБ-II ст. артериальная гипертензия была обусловлена значительным увеличением удельного периферического сосудистого сопротивления, тогда как ударный и сердечный индексы в этой группе больных были снижены. По-видимому, гипертензивные реакции в группе больных ГБ-II ст. обусловлены в основном колебаниями удельного периферического сопротивления. У больных ГБ-II ст. выявлены выраженные нарушения гуморальной регуляторной системы: увеличение среднесуточного уровня альдостерона, уменьшение содержана калия в сыворотке крови и секреции простагландина $Е_2$. Такая перестройка гормональной регуляции свидетельствует о значительном преобладании у больных ГБ II ст. прессорных воздействий. Что касается компенсаторных реакций, то они у лиц с ГБ-II ст. были однотипными с компенсаторными механизмами при ГБ-I ст.: увеличение секреции предсердного натрийуретического гормона и паратгормона, а также повышение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Следует отметить, что у больных гипертонической болезнью II стадии на протяжение суток определялась положительная

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 317 29.10.2015 12:26:40
Process Black

взаимосвязь гемодинамики с функциональной активностью ренин-альдостероновой системы. Кроме того, у лиц с ГБ-II ст. так же, как и у больных ГБ-I ст. в различное время суток определялась отчетливая взаимосвязь между уровнем ПНГ и ударным, сердечным индексами, а также давлением в легочной артерии. В 8.00 ч. у больных ГБ-II ст. выявлена отрицательная связь между АД и секрецией $ПГЕ_2$. У лиц с ГБ-II ст. в отличие от больных ГБ-I ст. не наблюдалось существенной взаимосвязи гемодинамических показателей с уровнем ПГJ. В группе больных с гипертонической болезный II стации установлено снижение суточных колебаний сократительной способности и энергетики миокарда, секреции предсердного натрийуретического гормона, $ПГЕ_2$ и кортизола, а также увеличение суточной колеблемости уровня ПГJ. Полученные факты, по-видимому, свидетельствуют о снижении адаптационных возможностей сердечной мышцы у лиц с ГБ-II ст., а также о развитии десинхроноза секреции вазоактивных гормонов при данном заболевании. Можно полагать, что стабилизация гипертензии у больных ГБ-II ст. определяется истощением депрессорной простагландиновой системы, что проявляется снижением среднесуточного уровня $ПГЕ_2$ и сказывается на гемодинамике преимущественно в утренние часы и функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на протяжение суток.

Таким образом, прогрессирование АГ от ПАГ к ГБ-I ст. и ГБ-II ст. сопровождается отчетливыми изменениями нейрогуморальной регуляции. В первую очередь это относится к секреции $ПГЕ_2$, которая повышена при ПАГ, не отличается от показателей контрольной группы у лиц с ГБ-I ст., а у больных ГБ-II ст. снижена. Функциональная активность ренин-альдостероновой системы повышена во всех группах больных, однако, по мере прогрессирования гипертензии роль этой системы в регуляции гемодинамики возрастает.

Так у лиц с ПАГ не выявлено статистически значимых связей между гемодинамическими и гормональными показателями. У больных ГБ-I ст. появляется положительная связь между УПС и активностью ренина плазмы в утренние часы, а в группе лиц о ГБ-II ст. статистически достоверная зависимость между состоянием сердечно-сосудистой системы и активностью ренин-альдостероновой системы наблюдалась не только в 8.00 ч., но так же и в 16.00 ч. и 24,00 ч. У больных ГБ-I ст. в отличие от лиц с ПАГ и ГБ-II ст. в 16.00 ч. и 24.00 ч. величина АД была связана с секрецией ПГJ, что косвенно

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 318 29.10.2015 12:26:40
Process Black

свидетельствует о патогенетической роли симпатикотонии в развитии ГБ-I ст.

У обследованных лиц установлены некоторые компенсаторные реакции гуморальной системы, развивающиеся очевидно, в ответ на увеличение АД. Общим для всех групп больных является увеличение секреции ПНГ. У больных ГБ-I ст. и ГБ-II ст. наблюдается также повышение уровня паратгормона и ионизированного кальция в сыворотке крови. У лиц с ПАГ увеличение секреции паратгормона происходит только в вечерние часы /24.00 ч,/, а содержание кальция в сыворотке крови не отличается от показателей в контрольной группе. Вместе с тем, у больных ПАГ значительно увеличен базальный и среднесуточный уровень $ПГЕ_2$, секреция которого не отличается от показателей в группе здоровых лиц у больных ГБ-I ст., а у лиц с ГБ-II ст. выявлено истощение депрессорной простагландиновой системы в отношении секреции $ПГЕ_2$.

Выявленные особенности нейрогуморальной регуляции гемодинамики при различных формах артериальной гипертензии могут быть использованы в разработке рациональной хронотерапии ПАГ и гипертонической болезни. Терапию ПАГ, по-видимому, следует проводить бета-блокаторами в целях снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Известно, что назначение бета-блокаторов приводит к уменьшению активности ренина плазмы и уровня альдостерона. Можно полагать, что у больных. ГБ-I ст. патогенетически обоснованным является назначение бета-блокаторов в ранние утренние часы и центральных альфа-адреномиметиков, уменьшающих симпатикотонию, в дневное или вечернее время. Лечение ГБ-II ст., для которой характерны весьма однотипные связи между гемодинамикой и эндокринной системой в различное время суток, может осуществляться препаратами различных групп. При этом назначение антигипертензивных препаратов миотропного действия, вероятно, наиболее обоснованно в утренние часы, когда наиболее отчетливо проявляется взаимосвязь артериальной гипертензии и недостаточности депрессорной простагландиновой системы.

Обширные исследования мелатонина в различных областях химии, биологии и медицины привели к громадному прогрессу в понимании начала механизмов контроля синтеза мелатонина и его регуляцией и координацией физиологических процессов в организме животных и человека, а также описания механизмов его действия. Из обзора литературных источников известно, что шишковидная

железа была описана 230 лет назад. Около трех веков назад французский философ Рене Декарт назвал шишковидную железу «хранилище души». Однако до 50-х годов XX века эпифиз для исследователей оставался загадкой. В 1958 г. А. Лернер и коллеги открыл мелатонин. Мелатонин — гормон эпифиза, зачатки которого у эмбриона появляются на 6–7 недели беременности. Рецепторы к мелатонину в центральных и периферических тканях определяются на ранних стадиях развития (Thomas et al., 1998). В период новорожденности и раннего детства секреторная активность эпифиза нарастает и в возрасте 10–40 лет достигает максимального выражения, после чего наступает спад (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). Кроме эпифиза, синтез М осуществляется сетчаткой (Morgan, Boelen, 1996), цилиарным телом глаза (Martin et al., 1992), органами желудочно-кишечного тракта (Raikhtin, 1975).

Уровень мелатонина в крови человека подвержен значительным колебаниям, обусловленным действием таких факторов, как пол, возраст, сон, свет, темнота, смена фаз менструального цикла у женщин, время года (Touitou, 1998), температура окружающей среды и воздействие электромагнитных полей (Reiter et al., 1998). Для мелатонина характерен циркадианный ритм колебаний уровня в крови: максимальное значение концентрации М регистрируется к середине ночи, а минимальное — в утренние часы (Cagnacci, 1992, 1994; Marco, 1999).

Установлено, что мелатонин обладает антиоксидантной активностью, иммуномодулирующими, терморегулирующими, репродуктивными и биоритмологическими свойствами, кроме того является активным стимулятором ПОЛ, достоверным маркером нарушений адаптации, а также эффективным корректором нарушений адаптационных процессов.

В течение 10 лет ведутся работы по изучению влияния М на работу сердечно-сосудистой системы. Регуляция сердечно-сосудистой системы М осуществляется двумя механизмами: центральным — через непосредственное воздействие на центральную и симпатическую нервную систему и периферическим — через рецепторы к мелатонину, расположенные в сосудах, сердце, периферических тканях (Scalbert et al., 1998).

Центральная регуляция М сердечно-сосудистой системы происходит через СХЯ, которые являются внутренними часами организма, осуществляют ритмику сердечно-сосудистой системы: контролиру-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 320 29.10.2015 12:26:41
Process Black

ют артериальное давление, число сердечных сокращений, агрегацию тромбоцитов, фибринолиз, коронарное кровообращение, обусловленную циркадианным ритмом М (Muller et al., 1989).

В анализируемой литературе имеются данные о регуляции М артериального давления. В основном работы исследователей носят экспериментальный характер и проводились на животных (лабораторные крысы, овцы). В 1979 г. G.M. Vaughan с соавторами впервые установил, что удаление шишковидной железы у крыс приводит к стойкому повышению артериального давления.

Следует отметить, что у больных с АГ существенно снижается количество суточной продукции мелатонина по сравнению со здоровыми людьми, особенно по мере ее прогрессирования и при кризовом течении, а также ритмика его выработки с отсутствием достоверных различий между дневными и ночными уровнями.

Рост активности геомагнитного поля Земли и стрессорных воздействий утяжеляет течение гипертонической болезни: отмечается рост не только средних величин среднесуточного, среднедневного, средненочного артериального давления, но и временного гипертонического индекса, при этом суточный ритм колебаний артериального давления остается неизменным. Активность геомагнитного поля до состояния возмущения у лиц с АГ приводит к появлению четкого суточного ритма продукции М за счет достоверного повышения уровня его ночной продукции и тенденции к снижению дневной выработки. В период же магнитной бури у пациентов с АГ происходит резкое подавление ночной продукции М, которая соответствует низкому его дневному уровню, что приводит к полному исчезновению нормального суточного ритма выработки М. Кроме того, установлено, что в период стресса и стрессогенных воздействий значительно снижается количество суточной продукции мелатонина у больных с АГ, а также нарушается ритм его выработки: дневная и ночная продукции мелатонина регистрируются на одинаково низком уровне.

С целью коррекции нарушений продукции мелатонина (его количества и ритма) у больных с артериальной гипертензией, вызванных прогрессированием заболевания и кризовым течением, геомагнитными возмущениями и бурями, стрессом и стрессогенными реакциями, а также сезонными обострениями целесообразно на фоне комплексного лечения АГ применять лекарственные формы мелатонина в дозировке 3 мг один раз в день за 30–40 мин. до сна в течение месяца.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 321 29.10.2015 12:26:41
Process Black

Установлено, что при экзогенном введении мелатонина эффект проявляется быстро (в течение 90 мин) и состоит в нормализации и поддержании нормального суточного ритма АД (Cagnacci et al., 1997; Kulczykowska et al., 1998). При интраназальном введении М в дозе 2 мг/сут. в течение 7 дней отмечается снижение уровня диастолическое АД у больных с гипертонической болезнью, в среднем на 30 мм рт. ст. (Birau et al., 1981).

Этот факт является чрезвычайно важным, поскольку при анализе эпидемиологических показателей снижение диастолического АД на 6 мм рт. ст. снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 20% (Rich- Edwadrs, 1995).

В качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов при быстрой смене часовых поясов необходимо назначать мелатонин в дозе 3 мг за 1 день до перелета и в последующие со 2 по 5 дни по 1 табл. за 30–40 мин до сна. Максимальная суточная доза по 2 табл. в день.

В комплексном лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе у лиц с АГ, по-видимому, целесообразно в качестве базисной терапии применять мелатонин в дозировке 3 мг один раз в день на протяжении месяца, причем доза мелатонина индивидуально может быть уменьшена до 0,3 мг — физиологической нормы продукции мелатонина у человека. В этих случаях можно ожидать, опираясь на результаты проведенных работ исследователями, сокращение сроков лечения, уменьшение количества применяемых традиционных препаратов и/или понижение их дозировки, и, следовательно, заметное уменьшение финансовых затрат на лечение каждого больного.

Таким образом, на основании выполненного исследования цель которого предусматривала изучение взаимосвязи показателей гемодинамики и функционального состояния различных звеньев нейрогуморальной регуляторной системы у больных ПАГ, гипертонической болезнью I и II стадиями в различное время суток, а также представление фундаментальных данных о мелатонине и циркадианных ритмах его продукции в регуляции гемодинамики у лиц с АГ, факторах, влияющих не его экскрецию и ритм выработки, *можно сделать следующие выводы:*

1. Функциональное состояние сердечно-сосудистой, эндокринной систем и электролитного обмена, а также взаимосвязь между гемодинамическими и гуморальными показателями у больных ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст. изменяются в течение суток.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 322 29.10.2015 12:26:41
Process Black

2. У больных ПАГ выявлено увеличение среднесуточных показателей АД, среднего давления в легочной артерии, удельного периферического сопротивления; среднесуточного уровня альдостерона, ренина, предсердного натрийуретического гормона, простагландина E_2, паратгормона в вечернее время и увеличение относительного размаха простагландина J, а также уменьшение среднесуточных показателей ударного, минутного объемов, ударного индекса; относительного размаха систолического давления в легочной артерии, работы и мощности обоих желудочков сердца; снижение среднесуточной величины натрия, калия и относительного размаха кортизола в сыворотке крови.
3. У лиц с ПАГ в 8.00 ч. установлена прямая зависимость между величиной систолического АД и уровнем предсердного натрийуретического гормона и отрицательная связь мощности левого желудочка, среднего давления в легочной артерии с секрецией предсердного натрийуретического гормона. В 16.00 ч. выявлена отрицательная зависимость между числом сердечных сокращений и секрецией простагландина E_2, а также между величиной АД и уровнем калия в сыворотке крови. В 24.00 ч. уровень паратгормона положительно коррелировал с ударным объемом и отрицательно с индексом упругости артерий.
4. У больных ГБ-I ст. выявлено значительное увеличение среднесуточных показателей АД, среднего давления в легочной артерии, удельного периферического сопротивления; мощности левого желудочка сердца; среднесуточного уровня альдостерона, предсердного натрийуретического гормона, паратгормона и кальция, а также уменьшение среднесуточного уровня и относительного размаха калия; относительного размаха работы, мощности обоих желудочков сердца и величины предсердного натрийуретического гормона.
5. У лиц с ГБ-I ст. в 8.00 ч. установлена прямая зависимость между сердечным, ударным индексами, объемом внеклеточной жидкости и уровнем предсердного натрийуретического гормона, а также между показателями сердечного выброса и уровнем простагландина E_2; и отрицательная связь — удельного периферического сопротивления, индекса упругости артерий с секрецией простагландина E_2. В 16.00 ч. и 24.00 ч. выявлена прямая зависимость, между удельным периферическим сопротивлением и уровнем простагландина J, а также обратная зависимость между

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 323 29.10.2015 12:26:42
Process Black

сердечным, ударным индексами и величиной ПГJ. Кроме того, в 24.00 ч. объем внеклеточной жидкости положительно коррелировал с секрецией предсердного натрийуретического гормона.

6. У больных ГБ-II ст. установлено существенное увеличение среднесуточных показателей АД, среднего давления в легочной артерии, удельного периферического сопротивления; среднесуточного уровня альдостерона, предсердного натрийуретического гормона, паратгормона, кальция и увеличение относительного размаха простагландина J; а также существенное уменьшение среднесуточных показателей ударного и минутного объемов, ударного и сердечного индексов; снижение среднесуточного содержания уровня простагландина E_2, калия; уменьшение относительного размаха работы правого желудочка, мощности обоих желудочков сердца, секреции кортизола и предсердного натрийуретического гормона.
7. У лиц с ГБ-II ст. в 8.00 ч. выявлена прямая связь между ударным индексом, работой левого желудочка и уровнем предсердного натрийуретического гормона, а также между давлением в легочной артерии и активностью ренина плазмы; и отрицательная связь — между АД и секрецией простагландина E_2. В 16.00 ч. работа и мощность левого желудочка были положительно связаны соответственно с уровнями ренина и предсердного натрийуретического гормона, а величина давления в легочной артерии отрицательно коррелировала с секрецией предсердного натрийуретического гормона. В 24.00 ч. установлена прямая взаимосвязь ударного и сердечного индексов, объема внеклеточной жидкости с секрецией предсердного натрийуретического гормона и положительная связь работы, мощности левого желудочка сердца с показателями ренин-альдостероновой системы, а также отрицательная зависимость между удельным периферическим сопротивлением и уровнем предсердного натрийуретического гормона.
8. У больных ПАГ, ГБ-I и II стадиями АД в 16.00 ч. и 24.00 ч, повышалось по сравнению с 8.00 ч., уровень кортизола у лиц с ПАГ, ГБ-I ст. и ГБ-II ст., а также уровень натрия у больных ГБ-I ст. имел максимальные значения в 8.00 ч., снижался к 16.00 ч., а в 24.00 ч. регистрировались их минимальные величины; секреция альдостерона у лиц с ГБ-II ст. также, как и величина ионизированного кальция у больных ГБ-I и II стадиями имели максимальные значения в 8.00 ч. и минимальные в 16.00 ч.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 324 29.10.2015 12:26:42
Process Black

9. Согласно обзору специальной литературы установлено, что мелатонин обладает антиоксидантной активностью, иммуномодулирующими, терморегулирующими, репродуктивными и биоритмологическими свойствами, является активным стимулятором ПОЛ, достоверным маркером нарушений адаптационных процессов.
10. У больных с АГ существенно снижается количество суточной продукции мелатонина по сравнению со здоровыми лицами, особенно по мере ее прогрессирования, а также ритмика ее выработки с отсутствием достоверных различий между дневным и ночными уровнями.
11. Рост активности геомагнитного поля Земли и стрессогенных воздействий утяжеляет течение гипертонической болезни: отмечается рост не только средних величин среднесуточного, среднедневного, средненочного артериального давления, но и временного гипертонического индекса, при этом суточный ритм колебаний артериального давления остается неизменным.
12. Рост активности геомагнитного поля до состояния возмущения у лиц с АГ приводит к появлению четкого суточного ритма продукции М за счет достоверного повышения уровня его ночной продукции и тенденции к снижению дневной выработки. В период магнитной бури у пациентов с АГ происходит резкое подавление ночной продукции М, которая соответствует низкому дневному его уровню, что приводит к полному исчезновению нормального суточного ритма выработки М.
13. Стресс и стрессогенные воздействия значительно снижают количество суточной продукции М у больных с АГ, а также нарушают ритм его выработки: дневная и ночная продукция мелатонина регистрируются на одинаково низком уровне.

Итак, учитывая несомненную научную новизну и существенную практическую значимость проведенного исследования целесообразно для терапевтов, кардиологов, врачей общей практики и смежных специальностей, медицинских работников, занимающихся биоритмологией *дать ряд практических рекомендаций:*

1. Полученные результаты исследований функционального состояния сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем в различное время суток у здоровых лиц (мужчин до 40 лет) предлагается использовать в качестве нормативов для практической работы в кабинетах и отделениях функциональной ди-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 325 29.10.2015 12:26:42
Process Black

агностики, при отборе лиц для специальных работ, при профилактических осмотрах и научных исследованиях.

2. Учитывая выявленные особенности нейрогуморальной регуляции гемодинамики при различных формах артериальной гипертонии терапию ПАГ следует проводить бета-блокаторами в целях снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; для больных ГБ-I ст. патогенетически обоснованным является название бета-блокаторов в ранние утренние часы и центральных альфа-адреномиметиков, уменьшающих симпатикотонию — в дневное и вечернее время; лечение ГБ-II ст. целесообразно осуществлять препаратами различных групп, при этом назначение антигипертензивных препаратов миотропного действия наиболее обосновано в утренние часы, когда наиболее отчетливо проявляется взаимосвязь АГ и недостаточности депрессорной простагландиновой системы.
3. Определение среднесуточного содержания простагландина $E_{2,}$ а также относительного размаха систолического давления в легочной артерии, уровня предсердного натрийуретического гормона в плазме и калия в сыворотке крови целесообразно использовать в качестве дополнительных лабораторных и инструментальных тестов в дифференциальной диагностике ПАГ, ГБ-I и II стадии.
4. Для качественного и эффективного обследования больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе пациентов с артериальной гипертензией, целесообразно применять методы лабораторной диагностики определения выработки количества и суточного ритма продукции мелатонина у данной категории больных в биологических жидкостях (моча, кровь, слюна) с помощью методов иммуноферментного анализа и радиоиммунологического.
5. С целью коррекции нарушений продукции мелатонина (его количества и ритма) у больных с артериальной гипертензией, вызванных прогрессированием заболевания и кризовым течением, геомагнитными бурями и возмущениями, стрессом и стрессогенными реакциями, а также сезонными обострениями целесообразно на фоне комплексного лечения артериальной гипертензии применять лекарственные формы мелатонина в дозировке 3 мг один раз в день за 30–40 мин до сна в течение месяца.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 326 29.10.2015 12:26:43
Process Black

6. В качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов при быстрой смене часовых поясов необходимо назначать мелатонин в дозе 3 мг за день до перелета и в последующие со 2–5 дни по 1 табл за 30–40 мин до сна. Максимальная суточная доза по 2 табл в день.
7. В комплексном лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе у лиц с АГ, по-видимому целесообразно в качестве базисной терапии применять мелатонин в индивидуально подобранной дозе от 0,3 до 3 мг один раз в день за 30–40 мин до сна в течение месяца, что вероятно может сократить сроки лечения данной категории больных, уменьшить количество применяемых традиционных препаратов и/или их дозировку, а также, следовательно, сократить финансовые затраты на лечение.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 327 29.10.2015 12:26:43
Process Black

ГЛАВА 11.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ С ГБ I И II СТАДИИ ДО И ПОСЛЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА

Все достижения в области хрономедицины не только характеризуют ее как новое направление в медико-биологической науке и практике, но и создают основу для перехода медицины на более высокий качественный уровень, внося в нее другое содержание и делая ее по-настоящему физиологической.

Вместе с тем, одной из нерешенных проблем в медицине и в курортной хрономедицине в частности является проблема сезонной реабилитации больных с гипертонической болезнью и при её сочетании с ИБС на санаторно-курортном этапе, а также проблема опре-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 328 29.10.2015 12:26:43
Process Black

деления и обоснования показаний к направлению в зависимости от сезона года на санаторно-курортное лечение данной категории больных в климатических условиях Подмосковья.

Для реализации цели и задач настоящего исследования было обследовано 265 человек, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 100 пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии (ГБ I–II ст.), во 2-ю — 63 человека с ГБ I–II ст. в сочетании с ИБС: СН I ФК; в 3-ю группу вошли 102 пациента с ГБ I–II ст. в сочетании с ИБС: СН II ФК. Следует отметить, что исследованиям были подвергнуты лица с ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения I и II функциональных классов с редкими и нетяжелыми приступами стенокардии, недостаточностью кровообращения не выше I степени, без нарушения сердечного ритма и проводимости. Причем, у пациентов 2-й и 3-й групп заболевания гипертонической болезни и ишемической болезни сердца носили конкурентный характер. У больных 1-й группы был выявлен в основном гипокинетический тип гемодинамики в 71% случаев, эукинетический тип кровообращения у лиц с ГБ I–II стадии составил 29%. Пациенты 2-й группы обследованных имели гипокинетический тип гемодинамики в 83,9% случаев, а эукинетический — в 16,1%. У больных с ГБ I–II ст. в сочетании с ИБС: СН II ФК гипокинетический тип кровообращения обнаружен у 77,5% обследованных лиц, эукинетический тип гемодинамики — у 20,6%, а гиперкинетический тип кровообращения выявлен у 1,9% исследованных пациентов.

Диагнозы ГБ I–II стадии и ИБС: СН I–II ФК выставлялись в соответствии с классификационными критериями и рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ и МОГ, а также на основании клинической картины заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих исключить симптоматические артериальные гипертензии, ГБ выше II стадии и ИБС: СН выше II ФК. В исследования не включались лица, у которых в процессе сбора анамнеза и клинико-лабораторно-иструментального обследования были обнаружены данные, свидетельствующие в пользу вторичного генеза АГ, больные, перенесшие инфаркт миокарда или инсульт, с клиническими проявлениями других сопутствующих заболеваний, а также с недостаточностью кровообращения выше I степени, нарушениями сердечного ритма и проводимости. Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 329 29.10.2015 12:26:43
Process Black

Таблица 1.
Характеристика обследованных лиц по полу, возрасту и нозологическим формам (M ± m)

Нозологическая форма	Мужчины		Женщины		Всего	
	Кол-во	Средний возраст	Кол-во	Средний возраст	Кол-во	Средний возраст
Гипертоническая болезнь	37	55,0 ± 1,9	63	56,0 ± 1,2	100	55,6 ± 1,0
– в т.ч: — ГБ I стадия	12	45,0 ± 2,2	10	50,4 ± 2,3	22	47,5 ± 1,7
– ГБ II стадия	25	59,8+2,0	53	57,1 ± 1,3	78	57,9 ± 1,1
ГБ I–II стадии и ИБС: СН I ФК	30	67,6 ± 1,5	33	63,7 ± 1,2	63	65,6 ± 1,0
ГБ I–II стадии и ИБС: СН II ФК	67	68,3 ± 0,9	35	66,2 ± 1,1	102	67,6 ± 0,7
ИТОГО:	134	65,5 ± 0,7	131	60,5 ± 0,7	265	63,3 ± 0,5

Как видно из таблицы, обследованы однородные по возрасту группы людей, средний возраст которых не превышает 65 лет. Следует отметить, что длительность заболевания у больных с ГБ I ст. составила 5,4 ± 1,5 лет; у больных ГБ II ст. 10,6 ± 2,8 лет; у пациентов с ГБ I–II стадии в сочетании с ИБС: СН I ФК длительность заболевания составила 5,8 ± 1,6 лет, а с ГБ I-II стадии в сочетании с ИБС: СН II ФК 15,7 ± 2,6 лет.

Исследования проводились в различные сезоны года (зимой, весной, летом и осенью) на 2–3 день пребывания больных из разных регионов на санаторно-курортное лечение в Марфинский центральный военный клинический санаторий и при выписке по завершении санаторной реабилитации. Характеристика обследованных лиц по сезонам, регионам проживания до прибытия на санаторно-курортное лечение и нозологическим формам представлена в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что из 265 обследованных лиц 65 человек были подвергнуты исследованиям зимой (декабрь-январь-февраль), 41 человек — весной (март-апрель-май), 62 пациентов в летний период (июнь-июль-август) и 97 больных — осенью (сентябрь-октябрь-ноябрь), причем, 191 человек из них проживали в Москве и Московской области до прибытия на санаторно-курортное лечение в Марфинский ЦВКС, 39 человек — в Центре России (Рязанская, Тверская, Курская, Орловская, Саратовская, Новгородская и

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 330 29.10.2015 12:26:44
Process Black

Таблица 2.
Характеристика обследованных лиц по сезонам, регионам проживания до прибытия на санаторно-курортное лечение и нозологическим формам

Нозологическая форма	Кол-во	Сезон				Регион		
		Зима	Весна	Лето	Осень	Москва и МО	Центр России	Другие регионы России
Гипертоническая болезнь I–II стадии	100	20	14	31	35	61	23	16
ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК	63	16	12	12	23	46	10	7
ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК	102	29	15	19	39	84	6	12
ИТОГО:	265	65	41	62	97	191	39	35

др. области), а 35 пациентов — в других регионах России: Северо-Запад — 12 человека; Юг России — 7 человек; Сибирь — 6 человек; Урал — 5 человек; Дальний Восток — 5 человека.

Исследования выполнялись на фоне стандартного режима двигательной и физической активности с использованием основных форм ЛФК, разработанных для каждой группы обследуемых лиц (табл. 3), соблюдения диеты № 10 по Певзнеру до и после проведенного курса комплексной санаторно-курортной реабилитации с применением практически однотипных схем лечения для всех изучаемых группы больных:

Аэротерапия:

– аэротерапия (дневной сон в климатопавильоне, на веранде) при ЭЭТ не ниже 15^0, 1–1,5 ч., ежедневно (через день), на курс — 10–20 процедур.

Воздушные ванны:

– воздушные ванны в палате при температуре воздуха $18–20^0$ С от 20 мин до 1 ч., ежедневно, на курс — 15–20 процедур;
– воздушные ванны на пляже по I режиму от 20 кДж/м^2, увеличивая дозу через 3 дня на 20 кДж/м^2 до 100 кДж/м^2, ежедневно (через день), на курс — 12–15 процедур, при ЭЭТ не ниже 21^0.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 331 29.10.2015 12:26:44
Process Black

Таблица 3.

Использование основных форм ЛФК у изучаемых больных

Основые формы ЛФК и величина тренировочного пульса	ГБ I–II стадии	ГБ I–II ст. и ИБС: СН I ФК	ГБ I–II ст. и ИБС: СН II ФК
Утренняя гигиеническая гимнастика (УГГ)	Упражнения простые по форме с охватом всех мышечных групп и суставов, продолжитель-ность комплекса 20 мин.	Упражнения простые по форме с охватом всех мышечных групп и суставов, продолжитель-ность комплекса 20 мин.	Те же упражнения, продолжительность 12–15 мин, трансляция по радиосети
Дозированная ходьба (ДХ)	Одномоментно по 2,5–3 км 2–3 раза в день в темпе 100–130 ш/мин, или в темпе 80–90 ш/мин с подъемом до 15°	Одномоментно по 2,5–3 км 2–3 раза в день в темпе 100–130 ш/мин, или в темпе 80–90 ш/мин с подъемом до 15°	Одномоментно 2 км 2–3 раза в день в темпе 90–120 ш/мин, или 70–80 ш/мин с подъемом до 7°
Лечебная гимнастика (ЛГ)	Комплекс продолжительностью 30 мин. На фоне общеразви- вающих-упражнения специального характера, способствующие выраженному и длительному снижению АД, моторная плотность 70%	Комплекс продолжитель-ностью 35–40 мин. с включением скоростно-силовых, дыхательных упражнений, на расслабление, моторная плотность 70%	Комплекс продолжитель-ностью 30 мин. Специальные упражнения те же, моторная плотность 60%
Дозированное плавание	Продолжитель-ность до 50 мин. Плавательная нагрузка по 3 мин. 30–40 м/мин. Отдых - дыхательные упражнения	Продолжитель-ность до 50 мин. Плавательная нагрузка по 3 мин. 30–40 м/мин. Отдых -дыхательные упражнения	Продолжите-льность 30–40 мин. Плавательная нагрузка по 3 мин. 15–30 м/мин. Дыхательные упражнения
Дозированная ходьба на лыжах	Продолжитель-ность 90–120 мин., скорость 4,5–5 км/час. Ускорения по 3–5 мин. 3–4 раза на маршруте	Продолжитель-ность 90–120 мин., скорость 4,5–5 км/час. Ускорения по 3–5 мин. 3–4 раза на маршруте	Продолжитель-ность 30–90 мин., скорость 3–6 км/час., ускорения по 3 мин. 2–3 раза на маршруте
Игры	Спокойная игра, исключающая низкие, сильные укороченные удары	С ограничением быстрых и больших перемещений по площадке, укороченных и крученых ударов, продолжительностью 30-60 мин.	Спокойная малоазартная игра продолжительность до 30 мин.
Тренировочный пульс	120–130 уд. в мин.	120–130 уд. в мин.	100–120 уд. в мин.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 332 29.10.2015 12:26:44
Process Black

Гелиотерапия:

– частичные (с обнажением до пояса) солнечные ванны рассеянной радиации по I режиму от 1/8 до 3/4 биодозы, при РЭЭТ $20–22^0$, через день, на курс — 10–12 процедур;
– общие солнечные ванны по I режиму от 1/8 до 1 биодозы при РЭЭТ $20–25^0$, ежедневно, на курс — 15–20 процедур.

Талассотерапия:

– речные купания по режиму I от 40–60 кДж/м^2, ежедневно прибавляя по 20 кДж/м^2, до 100 кДж/м^2 при температуре воды не ниже 20^0 С и ЭЭТ не ниже 21^0, на курс лечения — 15–20 процедур.

Бальнеотерапия:

– радоновые ванны, концентрация 40–80 нк/л, t^0 воды $36–37^0$ С, продолжительность 10 мин, курс 10–12 процедур, через день.

Физиотерапия:

– магнитотерапия. ПеМП на межлопаточную область (воротниковую зону) от аппарата Полюс, интенсивность 1–2, продолжительность 15 мин., курс 10–15 процедур.

Гидротермотерапия:

– сауна. Проводится по 2-ому режиму средней тепловой нагрузки t^0 — $60–90^0$, количество заходов 2–3 раза, время пребывания при каждом заходе от 5 до 10 мин, 2 в неделю, на курс 6–8 процедур.

Лечебный массаж:

– массаж «воротниковой зоны», ежедневно, на курс 10–12 процедур.

Показатели неспецифической адаптапционной реакции (по Гаркави Л.Х.) изучали по процентному (%) содержанию лимфоцитов и их соотношению с сегментоядерными нейтрофилами в лейкоцитарной формуле у обследованных больных до и после лечения в различные сезоны года. Кроме того, для оценки климатоадаптации определяли степень нарушения адаптации, а также изучали общую оценку адаптации у всех групп больных, проходящих санаторно-курортный этап реабилитации в зимний, весенний, летний и осенний периоды по оригинальным методикам, разработанным Клячкиным Л.М. и соавт. (1988).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 333 29.10.2015 12:26:45
Process Black

Всем обследованным до и после лечения, в горизонтальном положении тела измерялось артериальное давление (АД) по методу С.Н. Короткова, подсчитывалось число сердечных сокращений (ЧСС), исследовалась центральная и периферическая гемодинамика методом тетраполярной грудной реографии по методике Кубичека в модификации Пушкаря-Кедрова-Тищенко. Исследования проводились на полиграфе Bioset-8000M (Германия) с встроенным реографическим блоком. Регистрировались сигналы ЭКГ, интегральной и дифференциальной реографической кривой. Изучались следующие показатели: систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое артериальное давление; частота сердечных сокращений; ударный и минутный объемы; сердечный индекс; удельное периферическое сопротивление; отношение УПС/РПС; объемная скорость выброса; работа, мощность и расходуемая энергия миокарда по перемещению 1 л крови в замкнутой сосудистой системе, а также конечное диастолическое давление в левом желудочке.

У всех исследуемых групп больных до и после санаторно-курортной реабилитации (зимой, весной, летом и осенью) определялись показатели легочной вентиляции: жизненная емкость легких, пневмотахометрия, отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ и ПТМ/ЖЕЛ в результате выполнения спирометрии и пневмотахометрии. Кроме того, у всех обследованных лиц до и после проведенного санаторно-курортного лечения исследовалась кровь с целью определения показателей липидного обмена: общего холестерина, α-холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, а также протромбинового индекса.

Показатели качества жизни (психоэмоционального состояния) больных до и после лечения в различные сезоны года изучались по результатам проведения психологического теста САН (самочувствие-активность-настроение), а вегетативный статус исследовался путем определения величины вегетативного индекса Кердо до и после проведенной санаторно-курортной реабилитации.

Длительность исследования составляла от 20 до 22 дней. Все обследуемые больные в период санаторно-курортного лечения не получали поддерживающей гипотензивной и коронаролитической терапии.

Математическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере типа IBM Pentium 166 MMX с применением пакета программ статистического анализа

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 334 29.10.2015 12:26:45
Process Black

STATISTICA FOR WINDOWS, версия 5,0. При этом использовались методы корреляционного анализа с вычислением t критерия Стъюдента. Сравнение эффективности лечения в различные сезоны года у исследуемых групп больных проводилось по приросту контролируемых показателей с применением непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

11.1. Функциональное состояние адаптационных процессов у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года

Степень нарушения адаптации у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1 степень нарушения адаптации в *зимний* и *осенний* ($P < 0,01$), а также *летний* ($P < 0,001$) периоды у данной категории больных значительно уменьшилась в результате проведенного санаторно-курортного лечения. В *весенний* период у лиц с ГБ I–II стадии степень нарушения адаптации достоверно не изменилась в результате санаторно-курортной реабилитации ($P > 0,05$).

Прирост показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 4.

Как видно из табл. 4 достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии в различные сезоны года до и после санаторно-курортного лечения не выявлено ($P > 0,05$).

При анализе динамики типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения зимой рис. 2 выявлено, что уровни реакции тренировки и реакции стойкой адаптации в результате проведенного лечения увеличились соответственно: с 14,8% до 30,3% и с 50,0% до 55,0%, а уровень реакции повышенной активации уменьшился с 35,2% в начале лечения до 14,7% после лечения.

Анализ динамики типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) данной категории больных до и после лечения

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 335 29.10.2015 12:26:45
Process Black

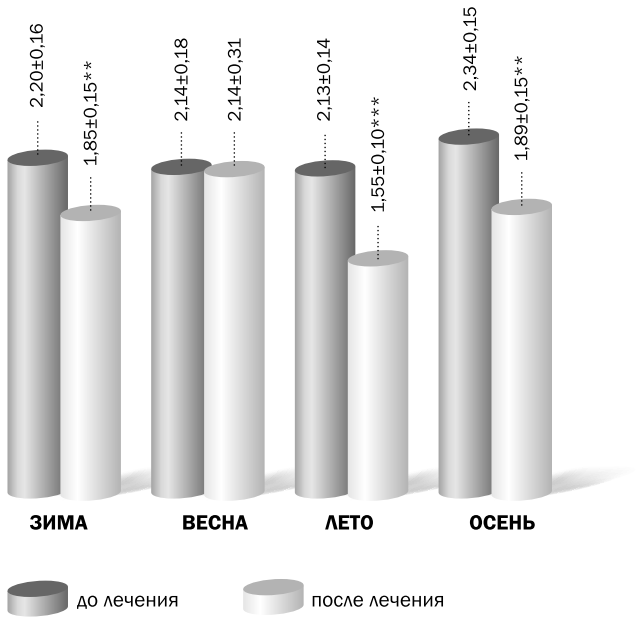


Рис. 1. Степень нарушения адаптации у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года (M ± m). Обозначения: p – достоверность различий статистически значима: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; если достоверность не указана, то p > 0,05.

Таблица 4.

Прирост показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии в различные сезоны года (M±m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Степень нарушения адаптации, ед.	-0,35±0,11	-0,01±0,36	-0,58±0,10	-0,46±0,16

весной показывает, что уровни реакции тренировки и реакции стойкой активации в результате проведенного лечения увеличились соответственно с 22,8% до 48,8% и с 38,5% до 45,1%, а уровень реакции повышенной активации соответственно уменьшился с 38,7% до 6,1%.

При анализе динамики типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения летом рис. 10 выявлено, что уровень реакции тренировки в результа-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 336 29.10.2015 12:26:46
Process Black

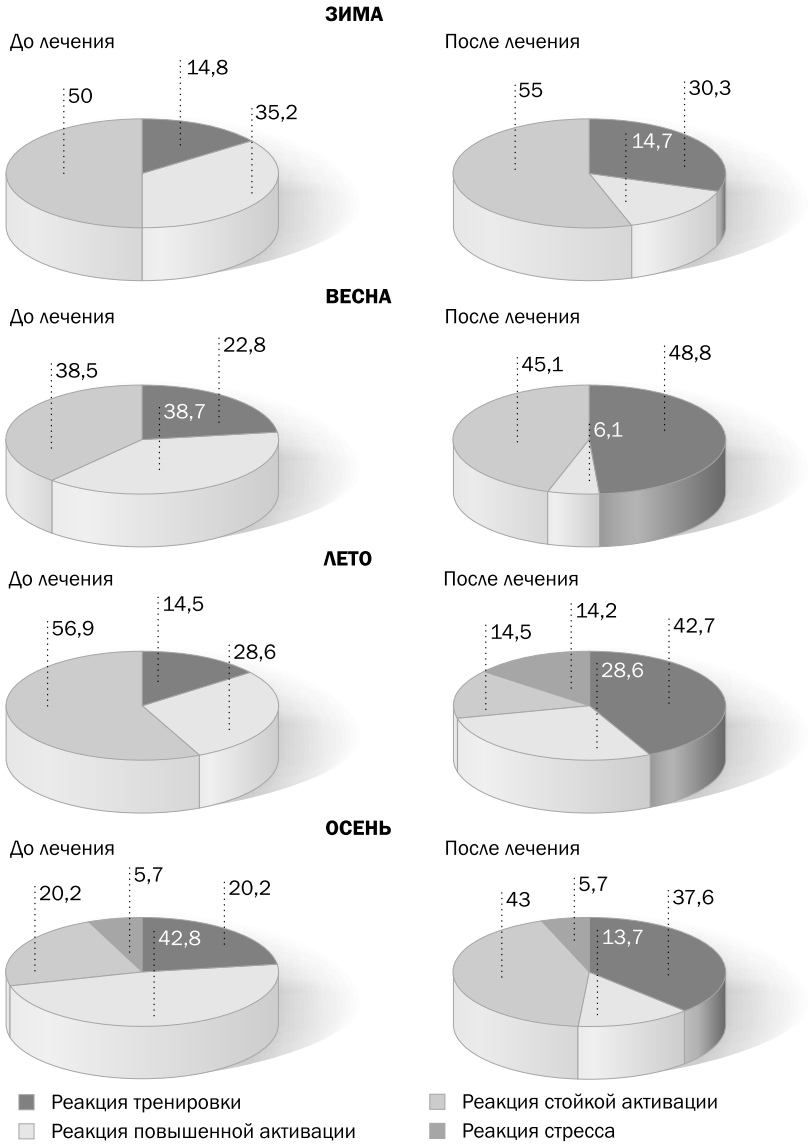


Рис. 2. Динамика типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года (%)

те санаторно-курортной реабилитации увеличился соответственно с 14,5% до 42,7%, а уровень реакции стойкой активации уменьшился с 56,9% до 14,5%. Уровень реакции повышенной активации до и после лечения не изменился и остался на прежних величинах — 28,6%. Следует отметить, что у лиц с ГБ I и II стадии в летний период до лечения не было выявлено реакции стресс, а после проведенного лечения в 14,2% случаев отмечена реакция перенапряжения адаптационных процессов.

Как видно из рис. 2, отражающего динамику типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения осенью, уровни реакции тренировки и реакции стойкой активации увеличились соответственно с 20,2% до 37,6% и с 31,6% до 43,0%, а уровень реакции повышенной активации уменьшился с 42,5% в начале лечения до 13,7% после проведенного санаторного лечения. Уровень реакции стресс не претерпел изменений до и после лечения, оставшись на прежних величинах — 5,7%.

Анализируя динамику общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения зимой рис. 3 установлено, что показатель полной адаптации увеличился в результате лечения с 15,0% до 30,0%, неполной адаптации I степени увеличилась с 50,0% до 55,0%, а показатель неполной адаптации II степени соответственно уменьшился с 35,0% в начале лечения до 15,0% после проведенного лечения.

При изучении динамики общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения *весной* установлено, что показатель полной адаптации увеличился в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации с 22,6% до 48,4% и показатель неполной адаптации I степени также увеличился с 38,7% до 45,2%, а показатель неполной адаптации II степени, напротив, соответственно уменьшился с 38,7% до 6,4% после лечения *весной*.

Анализируя динамику общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения *летом* установлено, что показатель полной адаптации увеличился с 14,3% до 42,9%, а показатель неполной адаптации I степени, напротив, уменьшился с 57,1% до 14,3%. Показатель неполной адаптации II степени до и после лечения *летом* не изменился и остался на прежних величинах — 28,6%. При этом, у данной категории больных в *летний* период до лечения не было выявлено неполной адаптации III степени, а после лечения в 14,2% случаев она была зарегистрирована.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 338 29.10.2015 12:26:46
Process Black

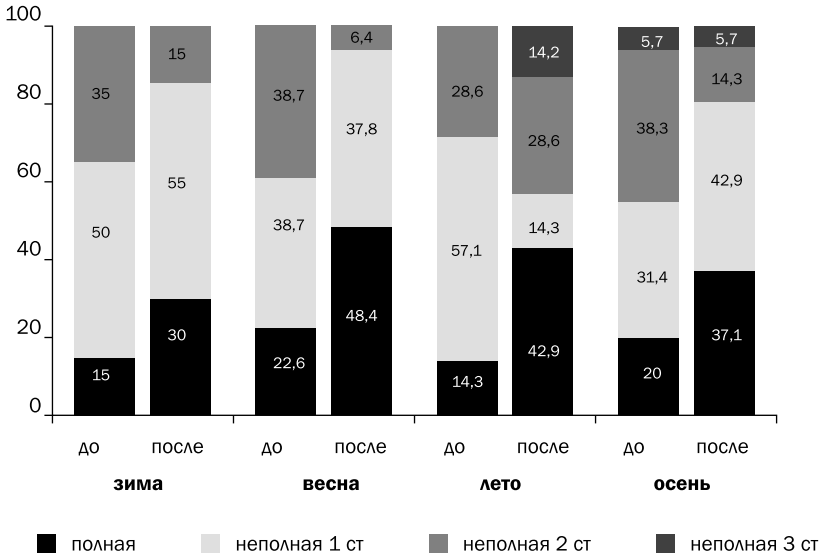


Рис. 3. Динамика общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии до и после лечения в различные сезоны года (%)

Как видно из рис. 3, отражающего динамику общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения *осенью*, показатели полной адаптации и неполной адаптации I степени увеличились соответственно с 20,0% до 37,1% и с 31,4% до 42,9%, а показатель неполной адаптации II степени уменьшился с 42,9% до 14,3%.

Показатель неполной адаптации III степени у данной категории больных в осенний период не претерпел изменений до и после проведенной санаторно-курортной реабилитации, оставшись на прежнем уровне — 5,7%.

Итак, при анализе функционального состояния степени нарушения адаптации, неспецифической адаптационной реакции и общей оценки адаптации у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно уменьшилась степень нарушения адаптации ($P < 0,01$), уровень реакции повышенной активации на 20,5%, показатель неполной адаптации II степени на 20,0% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 15,5% и реакции стойкой активации на 5,0%, а также пол-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 339 29.10.2015 12:26:47
Process Black

ной адаптации на 15,0% и неполной адаптации I степени на 5,0% у данной категории больных в результате санаторно-курортного лечения.

Весной значительно уменьшился уровень реакции повышенной активации на 32,6%, показатель неполной адаптации II степени на 32,3% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 26,0% и реакции стойкой активации на 6,6%, показатель полной адаптации на 25,8% и неполной адаптации I степени на 6,5% у лиц с ГБ I и II стадии после проведенной санаторной реабилитации.

Летом оказалась существенно ниже степень нарушения адаптации ($P < 0,001$), уровень реакции стойкой активации на 42,4%, показатель неполной адаптации I степени на 42,8% и, напротив, оказалась выше, уровень реакции тренировки на 28,2%, реакции стресс на 14,2%, показатель полной адаптации на 28,6% и непол ной адаптации III степени на 14,2% проведенного у пациентов с ГБ I и II стадии после проведенного санаторного лечения.

Осенью статистически значимо уменьшилась степень нарушения адаптации ($P < 0,01$), уровень реакции повышенной активации на 28,8%, показатель неполной адаптации II степени на 28,6% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 17,4% и реакции стойкой активации 11,4%, показатель полной адаптации на 17,1% и неполной адаптации I степени на 11,5% у данной категории больных в результате санаторно-курортной реабилитации.

11.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года

11.2.1. Величина артериального давления

Величина артериального давления у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения *зимой* представлена на рис. 4.

Как видно из рис. 4 величины систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения *зимой* не претерпели существенных изменений ($P>0,05$). Напротив, *весной* показатели САД и СРАД

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 340 29.10.2015 12:26:47
Process Black

(P<0,01), а также ДАД (P < 0,001) у лиц с ГБ I и II стадии после лечения оказались достоверно ниже, чем до лечения. При изучении показателей артериального давления у пациентов с ГБ I и II стадии до и после лечения *летом* установлено, что величина диастолического артериального давления после лечения оказалась значительно ниже (P<0,01), чем до лечения, а показатели систолического и среднего гемодинамического давления достоверно не изменялись в результате лечения (P > 0,05). В *осенний* период величины САД и СРАД (P < 0,001), а также ДАД (P < 0,01) в результате проведенного санаторно-курортного лечения значительно снизились, чем до лечения.

Прирост показателей АД у лиц с ГБ I–II стадии в различные сезоны года представлен в табл. 5.

Как видно из табл. 5 величина отрицательного прироста систолического артериального давления *весной* оказалась значительно больше, чем в другие сезоны года. Однако, статистически значимых

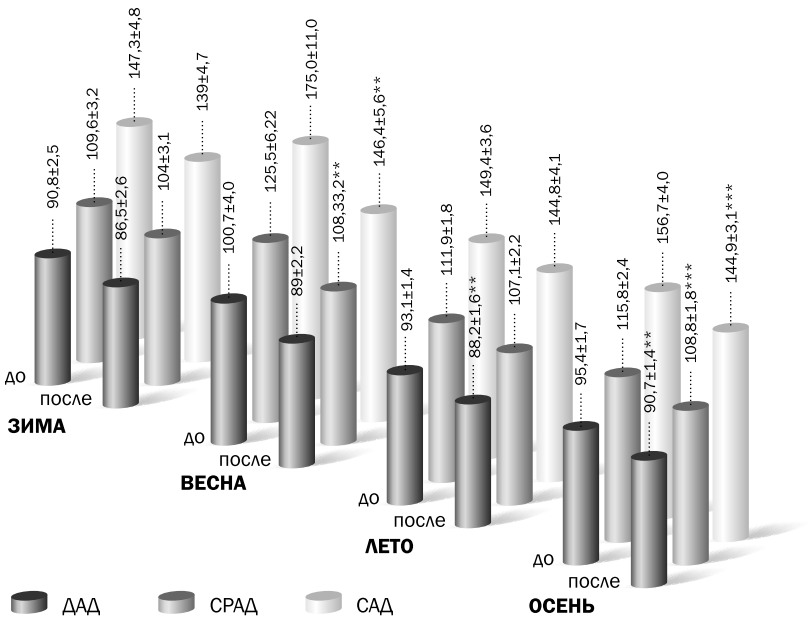


Рис. 4. Величина АД у пациентов с ГБ I–II стадии до и после лечения в различные сезоны года (M ± m). Обозначения: как на рис. 1

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 341 29.10.2015 12:26:47
Process Black

различий отрицательного прироста САД в различные сезоны года не выявлено (P > 0,05). Отрицательный прирост диастолического артериального давления *весной* был достоверно выше (P < 0,05), чем *зимой* и *осенью*. Показатели отрицательного прироста ДАД *зимой* и *летом*, *зимой* и *осенью*, *весной* и *летом*, а также *летом* и *осенью* не претерпели существенных изменений (P > 0,05).

Отрицательный прирост среднего гемодинамического артериального давления *весной* также оказался достоверно выше (P < 0,05), чем *зимой* и *осенью*, причем, величины отрицательного прироста СРАД в другие сезоны года не имели существенных различий (P > 0,05) между собой.

11.2.2. Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления

Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6 ударный объем у лиц с ГБ I и II стадии после лечения *зимой* оказался достоверно выше (P < 0,05), чем до лечения. При этом, другие показатели, характеризующие состояние сердечного выброса и сосудистого сопротивления: число сердечных сокращений, минутный объем, сердечный индекс, удельное периферическое сопротивление, отношение УПС/РПС, объемная скоростьвыброса у больных с ГБ I и II стадии до и после лечения *зимой* не претерпел существенных изменений (P > 0,05).

При изучении показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у пациентов с ГБ I и II стадии до и после лечения *весной* установлено, что величина удельного периферического сопротивления (P < 0,05) и отношение УПС/РПС (P < 0,01) после санаторно-курортной реабилитации оказались значительно ниже, чем до лечения, а другие показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления достоверно не изменились в результате лечения (P > 0,05).

Летом (табл. 6) показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I и II стадии до и после санаторного лечения существенных изменений не претерпели (P > 0,05).

В *осенний* период величина УПС (P < 0,05) и отношение УПС/РПС (P < 0,01) в результате проведенного санаторно-курортного лечения достоверно снизились, чем до лечения.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 342 29.10.2015 12:26:48
Process Black

Таблица 5.

Прирост показателей АД у лиц с ГБ I–II стадии в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
САД,мм рт.ст.	-8,3 ± 5,3	-28,6 ± 8,9	-4,5 ± 3,9	-12,4 ± 3,5
ДАД, мм рт. ст.	-4,3 ± 1,9	-11,0 ± 2,6	-4,8 ± 1,8	-4,9 ± 1,5
		p1,2<0,05	p2,4<0,05	
СРАД,мм рт. ст.	-5,6 ± 2,4	-17,1 ± 4,5	-4,7 ± 2,3	-7,4 ± 2,0
		p1,2<0,05	p2,4<0,05	

Обозначения: p – достоверность различий между показателями. Если достоверность различий между показателями не указана, то p > 0,05.

Таблица 6.

Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления с лиц с ГБ I–II стадии до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС, ударов в мин	71,0 ± 3,0	69,0 ± 3,0	66,0 ± 3,0	64,0 ± 3,0
УО, мл	51,96 ± 3,08	57,73 ± 3,10*	53,47 ± 1,64	53,56 ± 1,34
МО, мл	3,71 ± 0,16	3,89 ± 0,17	3,53 ± 0,23	3,40 ± 0,16
СИ, л/мин/м^2	1,94 ± 0,10	2,04 ± 0,09	1,82 ± 0,144	1,75 ± 0,10
УПС, дин·сек·см$^{-5}$/м^2	4803,55 ± 338,80	4232,65 ± 229,99	6175,00 ± 691,75	5348,0 ± 567,13*
УПС/РПС, %	129,27 ± 3,66	122,26 ± 3,89	140,80 ± 7,13	121,31 ± 3,13**
ОСВ, мл/сек	213,75 ± 13,76	222,85 ± 12,25	206,85 ± 6,05	204,43 ± 6,00
	лето		осень	
ЧСС, ударов в мин	68,0 ± 2,0	69,0 ± 1,9	68,71 ± 1,71	66,88 ± 1,56
УО, мл	51,15 ± 1,79	53,66 ± 2,31	51,25 ± 1,65	53,77 ± 2,27
МО, мл	3,43 ± 0,15	3,67 ± 0,21	3,53 ± 0,15	3,46 ± 0,13
СИ, л/мин/м^2	1,80 ± 0,08	1,91 ± 0,10	1,87 ± 0,08	1,84 ± 0,08
УПС, дин·сек·см$^{-5}$/м^2	5247,29 ± 220,86	4818,82 ± 235,32	5347,89 ± 313,78	4981,84 ± 245,78*
УПС/РПС, %	129,49 ± 2,21	124,87 ± 2,70	135,27 ± 2,89	126,57 ± 2,24**
ОСВ, мл/сек	197,39 ± 6,60	200,75 ± 9,88	200,00 ± 7,14	194,74 ± 7,60

Обозначения: p – достоверность различий между показаниями статистически значима: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001. Если достоверность различий между показаниями не указана, то p > 0,05.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 343 29.10.2015 12:26:48
Process Black

Таблица 7.

Прирост показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ЧСС, ударов в мин.	-2,1 ± 2,4	-2,1 ± 1,9	1,0 ± 2,0	-2,0 ± 1,4
УО, мл	6,77 ± 3,12	0,09 ± 1,98	2,51 ± 2,73	3,14 ± 1,66
МО, л/мин	0,19 ± 0,19	-0,13 ± 0,19	0,24 ± 0,21	0,05+0,12
СИ, л/мин/м^2	0,10 ± 0,09	-0,071 ± 0,10	0,07 ± 0,11	0,01 ± 0,06
УПС, дин х сек х см$^{-5}$/м^2	-570,9 ± 332,4	-827,0 ± 321,9	-338,25 ± 249,9	469,5 ± 225,9
УПС/РПС, %	-7,0 ± 3,3	-19,5 ± 5,2	-5,0 ± 1,9	-8,4 ± 2,4
	P1,2 < 0,05		p2,3<0,05	
ОСВ, мл/сек	9,1 ± 9,8	-2,4 ± 9,5	-2,5 ± 7,9	-0,5 ± 6,9

Обозначения: как в табл. 5.

При этом другие показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у пациентов с ГБ I и II стадии существенно не изменились после санаторной реабилитации (P > 0,05).

Прирост показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года представлен в табл. 7.

Как видно из табл. 7 величина отрицательного прироста отношения УПС/РПС *весной* была значительно больше (P < 0,05), чем *зимой* и *летом*, причем, показатели отрицательного прироста отношения удельного периферического сопротивления к рабочему периферическому сопротивлению в другие сезоны года не претерпели существенных изменений (P > 0,05). Прирост остальных показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года достоверно не изменился после проведенной санаторно-курортной реабилитации (P > 0,05).

11.2.3. Энергетика миокарда и конечное диастолическое давление в левом желудочке

Показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения *зимой* представлены в табл. 8.

Как видно из табл. 8 конечное диастолическое давление в левом желудочке у лиц с ГБ I и II стадии после лечения *зимой* оказалось достоверно ниже (P < 0,05), чем до санаторно-курортного лечения.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 344 29.10.2015 12:26:49
Process Black

Таблица 8.

Показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
А, усл. ед.	4,04 ± 0,15	4,07 ± 0,23	4,31 ± 0,20	3,61 ± 0,09*
N, Вт	3,06 ± 0,16	3,09 ± 0,19	3,48 ± 0,24	2,93 ± 0,09
РЭ, усл. ед.	14,59 ± 0,42	13,48 ± 0,41	16,69 ± 0,83	14,43 ± 0,42**
КДДЛЖ, мм рт. ст.	12,87 ± 0,46	11,57 ± 0,46*	12,67 ± 0,42	11,96 ± ,54
	лето		осень	
А, усл. ед.	3,85 ± 0,19	3,93 ± 0,24	4,07 ± 0,18	3,68 ± 0,14
N, Вт	2,94 ± 0,12	2,88 ± 0,15	3,09 ± 0,14	2,80 ± 0,11
РЭ, усл. ед.	14,85 ± 0,25	14,43 ± 0,33	15,29 ± 0,30	14,43 ± 0,25**
КДДЛЖ, мм рт. ст.	12,38 ± 0,35	12,32 ± 0,35	12,49 ± 0,44	11,22 ± 0,39**

Обозначения: как в табл. 6.

При этом другие показатели, характеризующие энергетику миокарда: работа, мощность, расходуемая энергия миокарда у больных с ГБ I и II стадии до и после лечения *зимой* не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$).

Изучая показатели энергетики миокарда и величины конечного диастолического давления в левом желудочке до и после лечения *весной* установлено, что величина работы миокарда ($P < 0,05$) и расходуемая энергия миокарда ($P < 0,01$) после санаторно-курортной реабилитации оказались значительно ниже, чем до лечения, а другие показатели — не изменились в результате лечения ($P > 0,05$).

В *летний* период (табл. 10), показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I и II стадии до и после санаторного лечения достоверных изменений не претерпели ($P > 0,05$).

Осенью показатели расходуемой энергии миокарда и КДДЛЖ ($P < 0,01$) в результате проведенного санаторно-курортного лечения значительно снизились, чем до лечения. Достоверных изменений других показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у больных с ГБ I и II стадии *осенью* не отмечалось ($P > 0,05$).

Прирост показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года представлен в табл. 9.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 345 29.10.2015 12:26:49
Process Black

Таблица 9.

Прирост показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц ГБ I–II стадии в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
A, условные ед.	0,3 ± 0,11	-0,70 ± 0,24	-0,13 ± 0,20	-0,20 ± 0,15
	P1,2<0,05			
N, Вт	0,03 ± 0,15	-0,55 ± 0,27	-0,12 ± 0,14	-0,20 ± 0,11
РЭ, условные ед.	-0,75 ± 0,35	-2,26 ± 0,59	-0,50 ± 0,17	-0,94 ± 0,28
	P1,2<0,05	p2,3<0,05		
КДДЛЖ, мм рт. ст.	-1,31 ± 0,51	-0,71 ± 0,41	0,5 ± 0,24	-1,37 ± 0,45
	P1,3<0,05		p3,4<0,05	

Обозначения: как в табл. 5.

Как видно из табл. 9 показатель отрицательного прироста работы миокарда *весной* был существенно больше (P < 0,05), чем *зимой*.

Следует отметить, что величины отрицательного прироста работы в другие сезоны года не имели достоверных различий между собой (P > 0,05). Уровень отрицательного прироста расходуемой энергии миокарда *весной* оказался достоверно выше (P < 0,05), чем *зимой* и *летом*, причем, показатели отрицательного прироста расходуемой энергии в другие сезоны года не претерпели существенных изменений (P > 0,05). Величина положительного прироста конечного диастолического давления в левом желудочке *летом* была значительно больше (P < 0,05), чем *зимой* и *осенью*. Показатели положительного прироста конечного диастолического давления в левом желудочке в другие сезоны года не изменились в результате проведенного лечения (P > 0,05). Достоверных изменений прироста мощности миокарда у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года не отмечалось (P > 0,05).

Итак, при анализе функционального состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года установлено, что *зимой* достоверно увеличился показатель ударного объема (P < 0,05) и уменьшилась величина конечного диастолического давления в левом желудочке (P < 0,05). Другие показатели величины артериального давления, сердечного выброса и сосудистого сопротивления, а также энергетики миокарда

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 346 29.10.2015 12:26:49
Process Black

не претерпели существенных изменений в результате лечения у данной категории больных в *зимний* период ($P > 0,05$).

Весной значительно уменьшилась величина систолического ($P < 0,01$), диастолического ($P < 0,001$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,01$); показатели удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$), отношения УПС/РПС ($P < 0,01$); работы ($P < 0,05$) и величина расходуемой энергии миокарда ($P < 0,01$) в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации у пациентов с ГБ I и II стадии.

Летом оказалась существенно ниже только величина диастолического артериального давления ($P < 0,01$) после проведенного санаторно-курортного лечения, а другие показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии в результате лечения достоверно не изменились ($P > 0,05$).

Осенью статистически значимо уменьшилась величина систолического ($P < 0,001$), диастолического ($P < 0,01$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,001$); показатели удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$), отношения УПС/РПС ($P < 0,01$); уровень расходуемой энергии миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке ($P < 0,01$) после проведенной санаторной реабилитации данной категории больных.

Анализ прироста показателей артериального давления, сердечного выброса и сосудистого сопротивления, энергетики миокарда и конечного диастолического артериального давления у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года показывает, что величина отрицательного прироста диастолического и среднего гемодинамического артериального давления *весной* оказалась достоверно выше ($P < 0,05$), чем *зимой* и *осенью*; показатель отрицательного прироста отношения УПР/РПС *весной* был значительно больше ($P < 0,05$), чем *зимой* и *летом*; уровень отрицательного прироста работы миокарда *весной* был существенно больше ($P < 0,05$), чем *зимой*; величина отрицательного прироста расходуемой энергии миокарда *весной* оказалась достоверно выше ($P < 0,05$), чем *зимой* и *летом*; а показатель положительного прироста конечного диастолического давления в левом желудочке *летом* был значительно больше ($P < 0,05$), чем *зимой* и *осенью*.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 347 29.10.2015 12:26:50
Process Black

11.3. Функциональное состояние легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года

Показатели легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 10.

Таблица 10.
Показатели легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ, мл	3023,30 ± 176,41	3088,0 ± 157,13	3239,14 ± 118,79	3582,86 ± 100,34***
ПТМ, л/сек	3,20 ± 0,16	3,19 ± 0,18	3,37 ± 0,11	3,66 ± 0,12***
ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	97,6 ± 5,14	98,90 ± 3,95	103,43 ± 2,87	110,00 ± 3,10**
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	0,95 ± 0,06	1,05 ± 0,01	1,04 ± 0,02	1,02 ± 0,02
	лето		осень	
ЖЕЛ, мл	2930,97 ± 122,25	3485,16 ± 135,00***	3185,29 ± 125,55	3302,0 ± 118,13
ПТМ, л/сек	3,08 ± 0,12	3,51 ± 0,14***	3,26 ± 0,12	3,38 ± 0,11
ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	100,48 ± 4,10	112,10 ± 3,21	103,74 ± 3,32	111,03 ± 3,11
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	1,06 ± 0,01	1,04 ± 0,01	1,05 ± 0,01	1,04 ± 0,01

Обозначения: как в табл. 6.

Как видно из табл. 10 показатели легочной вентиляции: ЖЕЛ, ПТМ, ЖЕЛ/ДЖЕЛ, ПТМ/ЖЕЛ у лиц с ГБ I и II стадии до и после санаторно-курортной реабилитации *зимой* и *осенью* существенных изменений не претерпели ($P > 0,05$).

При изучении показателей легочной вентиляции у пациентов с ГБ I и II стадии до и после лечения *весной* установлено, что жиз-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 348 29.10.2015 12:26:50
Process Black

ненная емкость легких, пневмотахометрия ($P < 0,001$) и отношение ЖЕЛ/ДЖЕЛ ($P < 0,01$) после проведенного санаторного лечения оказались значительно выше, чем до лечения, а отношение ПТМ/ЖЕЛ достоверно не изменилось в результате лечения ($P > 0,05$).

В *летний* период показатели ЖЕЛ и ПТМ ($P < 0,001$) значительно возросли в результате проведенного санаторно-курортного лечения, чем до него (табл. 10). Вместе с тем, отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ и ПТМ/ЖЕЛ у лиц с ГБ I и II стадии существенных изменений не претерпели.

Прирост показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года представлен в табл. 11.

Как видно из табл. 11, величина положительного прироста жизненной емкости легких *летом* была значительно больше, чем *зимой* ($P < 0,05$) и *осенью* ($P < 0,01$), а *весной* — существенно больше ($P < 0,05$), чем *осенью*. Следует отметить, что показатели положительного прироста ЖЕЛ в другие сезоны года не имели существенных различий между собой ($P > 0,05$). Уровень положительного прироста пневмотахометрии *летом* оказался достоверно выше, чем *зимой* ($P < 0,01$) и *осенью* ($P < 0,05$), а *весной* — значительно выше, чем *зимой* ($P < 0,01$) и *осенью* ($P < 0,05$). Причем, величины положительного прироста ПТМ не имели существенных различий в *зимний* и *осенний*, *весенний* и *летний* периоды ($P > 0,05$). Показатель положительного прироста отношения ПТМ/ЖЕЛ *зимой* был значительно больше

Таблица 11.

Прирост показателей легочной вентиляции у лиц ГБ I–II стадии в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ЖЕЛ, мл	64,7 ± 10,0	343,7 ± 5,3	554,2 ± 10,0	143,7 ± 11,6
	P1,3<0,05 p2,4<0,05 p3,4<0,01			
ПТМ, л/сек	-0,1 ± 0,05	0,29 ± 0,06	0,43 ± 0,12	0,12 ± 0,05
	P1,2<0,01 p1,3<0,01 p2,4<0,05 p3,4<0,05			
ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	1,3 ± 0,4	6,6 ± 0,2	11,6 ± 0,5	7,3 ± 0,4
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	0,10 ± 0,05	-0,02 ± 0,03	-0,2 ± 0,01	-0,01 ± 0,02
	P1,3<0,05			

Обозначения: как в табл. 5.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 349 29.10.2015 12:26:50
Process Black

($P < 0,05$), чем *летом*, а в другие сезоны года не претерпел существенных изменений ($P > 0,05$). Достоверных изменений прироста отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года не отмечалось ($P > 0,05$).

Итак, при анализе функционального состояния легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года установлено, что *зимой* и *осенью* показатели функции внешнего дыхания не претерпели существенных изменений в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных ($P > 0,05$).

Весной значительно увеличились показатели жизненной емкости легких, пневмотахометрии ($P < 0,001$) и отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ $P < 0,01$) после проведенного лечения у пациентов с ГБ I и II стадии.

Летом достоверно возросли величины ЖЕЛ и ПТМ ($P < 0,001$) результате проведенной санаторно-курортной реабилитации больных с ГБ I и II стадии.

Анализ прироста показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ и II стадии в различные сезоны года показывает, что величина положительного прироста жизненной емкости легких *летом* была значительно больше, чем *зимой* ($P < 0,05$) и *осенью* ($P < 0,01$), а *весной* существенно больше ($P < 0,05$), чем *осенью*; уровень положительного рироста пневмотахометрии *летом* оказался достоверно выше, чем з*имой* ($P < 0,01$) и *осенью* ($P < 0,05$), а *весной* — значительно выше, чем з*имой* ($P < 0,01$) и *осенью* ($P < 0,05$); показатель положительного прироста отношения ПТМ/ЖЕЛ *зимой* был значительно больше ($P < 0,05$), чем *летом*.

11.4. Функциональное состояние липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года

Показатели липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 12.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 350 29.10.2015 12:26:51
Process Black

Таблица 12.
Показатели липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХС, ммоль/л	6,09 ± 0,16	6,47 ± 0,16*	6,01 ± 0,25	6,21 ± 0,23
α-ЛП, ммоль/л	1,79 ± 0,11	1,87 ± 0,11	2,20 ± 0,11	2,11 ± 0,16
ТГ, ммоль/л	1,67 ± 0,17	1,55 ± 0,11	1,10 ± 0,10	1,08 ± 0,07
КА, ед	2,44 ± 0,19	2,66 ± 0,11	2,07 ± 0,25	2,06 ± 0,20
ПТИ, %	84,00 ± 1,69	87,6 ± 1,48	84,14 ± 2,10	83,00 ± 1,36
	лето		осень	
ХС, ммоль/л	6,17 ± 0,18	6,00 ± 0,16	6,38 ± 0,17	6,43 ± 0,20
α-ЛП, ммоль/л	1,84 ± 0,09	1,74 ± 0,07	1,81 ± 0,07	1,62 ± 0,06*
ТГ, ммоль/л	1,52 ± 0,10	1,59 ± 0,10	1,71 ± 0,15	1,64 ± 0,15
КА, ед	2,53 ± 0,14	2,57 ± 0,12	2,65 ± 0,14	3,00 ± 0,12**
ПТИ, %	87,55 ± 1,67	86,52 ± 1,19	85,54 ± 1,48	86,54 ± 1,28

Обозначения как в табл. 6.

Как видно из табл. 12 уровень общего холестерина в сыворотке крови больных ГБ I и II стадии после проведенного лечения *зимой* оказался достоверно выше ($P < 0,05$), чем до лечения.

При этом другие показатели, характеризующие состояние липидного обмена:α-ЛП, ТГ и КА, а также ПТИ до и после санаторно-курортного лечения *зимой* не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$).

При изучении показателей липидного обмена и протромбинового индекса у пациентов с ГБ I и II стадии до и после лечения *весной и летом* установлено, что уровень общего холестерина, α-холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогеннности, а также величина протромбинового индекса достоверно не изменились в результате роведенной санаторно-курортной реабилитации ($P > 0,05$).

В *осенний* период уровень α-ЛП достоверно уменьшился ($P < 0,05$), величина КА существенно увеличилась ($P < 0,01$) в результате проведенного лечения (табл. 12). Статистически значимых изменений других показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц ГБ I и II стадии до и после лечения осенью не отмечалось ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 351 29.10.2015 12:26:51
Process Black

Прирост показателей липидного обмена и протромбинового ндекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 13.

Как видно из табл. 13 величина положительного прироста α-холестерина зимой оказалась значительно больше (P < 0,05), чем осенью.

Показатели положительного прироста α-холестерина в другие сезоны года не имели существенных различий между собой (P > 0,05).

Прирост других показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года достоверно не претерпел изменений после проведенного санаторно-курортного лечения (P > 0,05).

Итак, при анализе функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после ечения в различные сезоны года установлено, что *зимой* достоверно величился уровень общего холестерина (P < 0,05) в результате проведенного лечения у пациентов с ГБ I и II стадии.

Весной и *летом* показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса после проведенной санаторно-курортной реабилитации у данной категории больных не претерпели существенных изменений (P > 0,05).

Осенью оказался значительно выше уровень коэффициента атерогенности (P < 0,01) и, напротив, ниже уровень α-холестерина P < 0,05) в сыворотке крови в результате лечения у больных с ГБ I и I стадии.

Таблица 13.

Прирост показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ХС, ммоль/л	0,38 ± 0,16	0,21 ± 0,33	-0,17 ± 0,20	0,05 ± 0,17
α-ЛП, ммоль/л	0,8 ± 0,10	-0,09 ± 0,09	-0,10 ± 0,07	-0,19 ± 0,07
	p1,4<0,05			
ТГ, ммоль/л	-0,12 ± 0,15	-0,02 ± 0,10	0,07 ± 0,13	-0,08 ± 0,20
КА, ед.	0,22 ± 0,15	-0,01 ± 0,08	0,03 ± 0,15	0,34 ± 0,09
ПТИ, %	3,6 ± 0,2	-1,1 ± 0,2	-1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2

Обозначения: как в табл. 5.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 352 29.10.2015 12:26:51
Process Black

Анализ прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года показывает, что величина положительного прироста α-холестерина *зимой* была значительно больше ($P < 0,05$), чем *осенью*.

11.5. Динамика изменений показателей «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года

Показатели качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 14.

Как видно из табл. 14 уровень самочувствия у лиц с ГБ I и II стадии после лечения зимой оказался существенно выше ($P < 0,01$), чем до лечения. При этом другие показатели, характеризующие качество жизни: активность, настроение, а также величина вегетативного индекса до и после лечения зимой не претерпели достоверных изменений ($P > 0,05$).

Таблица 14.

Показатели «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Самочувствие, ед.	0,80 ± 0,17	1,60 ± 0,11**	0,86 ± 0,23	2,00 ± 0,00***
Активность, ед.	0,90 ± 0,20	0,75 ± 0,16	1,00 ± 0,26	1,28 ± 0,20
Настроение, ед.	0,95 ± 0,12	1,15 ± 0,18	1,00 ± 0,26	1,71 ± 0,13*
ВИ, ед.	-0,29 ± 0,05	-0,30 ± 0,07	-058 ± 0,16	-0,42 ± 0,10
	лето		осень	
Самочувствие, ед.	0,74 ± 0,14	1,87 ± 0,08***	0,71 ± 0,13	1,43 ± 0,12***
Активность, ед.	0,48 ± 0,13	0,87 ± 0,11*	0,43 ± 0,13	0,74 ± 0,11*
Настроение, ед.	1,07 ± 0,15	1,87 ± 0,09**	1,03 ± 0,16	1,37 ± 0,14
ВИ, ед.	-0,46 ± 0,05	-0,37 ± 0,04	-0,43 ± 0,05	-0,37 ± 0,04

Обозначения: как в табл. 6.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 353 29.10.2015 12:26:52
Process Black

В весенний период уровни самочувствия (P < 0,001) и настроения (P < 0,05) в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации достоверно увеличились, при этом уровень активности и величина вегетативного индекса после лечения статистически значимо не изменились (P > 0,05).

При изучении показателей качества жизни и вегетативного индекса у пациентов с ГБ I и II стадии до и после лечения летом (табл. 14) установлено, что уровни самочувствия (P < 0,001), настроения (P < 0,01) и активности (P < 0,05) после санаторно-курортного лечения оказались значительно выше, чем до лечения, а величина вегетативного индекса Кердо достоверно не изменилась в результате лечения (P > 0,05).

Осенью уровни самочувствия (P < 0,001) и активности (P < 0,05) после проведенного лечения значительно увеличились, чем до лечения. Достоверных изменений других показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения осенью не отмечалось (P > 0,05).

Прирост показателей качества жизни и величина вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 15.

Как видно из табл. 15 уровень положительного прироста активности летом и осенью был значительно больше (P < 0,05), чем зимой, причем, уровни положительного прироста активности в другие сезоны года не претерпели существенных изменений до и после санаторно-курортной реабилитации (P > 0,05). Показатель положительного

Таблица 15.

Прирост показателей «качества жизни» и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Самочувствие, ед.	0,80 ± 0,17	1,14 ± 0,23	1,13 ± 0,14	0,71 ± 014
Активность, ед.	-0,25 ± 0,11	0,29 ± 0,19	0,39 ± 0,14	0,31 ± 0,15
	p1,3<0,05		p1,4<0,05	
Настроение,ед.	0,30 ± 0,14	0,71 ± 0,29	0,81 ± 0,15	0,34 ± 0,20
	P1,3<0,05			
ВИ, ед	-0,01 ± 0,07	0,01 ± 0,01	-0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03

Обозначения: как в табл. 5.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 354 29.10.2015 12:26:52
Process Black

прироста настроения летом оказался значительно выше ($P < 0,05$), чем зимой, а в другие сезоны года не имел статистически значимых изменений ($P > 0,05$). Достоверного прироста показателей самочувствия и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года не отмечалось ($P > 0,05$).

Итак, при анализе функционального состояния показателей качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно увеличился уровень самочувствия ($P < 0,01$) в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных.

Весной существенно возросла величина самочувствия ($P < 0,001$) и настроения ($P < 0,05$) после проведенного лечения у пациентов с ГБ I и II стадии.

Летом значительно вырос показатель самочувствия ($P < 0,001$), активности ($P < 0,05$) и настроения ($P < 0,01$) у лиц с ГБ I и II стадии в результате санаторно-курортной реабилитации.

Осенью статистически значимо увеличился уровень самочувствия ($P< 0,05$) после проведенного лечения у данной категории больных.

Показатели величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после санаторно-курортного лечения в различные сезоны года не претерпели достоверных изменений ($P > 0,05$) и имели отрицательные величины, что свидетельствует о преобладании парасимпатической нервной системы над симатической в вегетативном статусе данной категории больных до и после санаторно-курортной реабилитации в зимний, весенний, летний и осенний периоды.

Анализ прироста показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии в различные сезоны года показывает, что уровень положительного прироста активности летом и осенью был значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой; показатель положительного прироста настроения летом оказался значительно выше ($P < 0,05$), чем зимой.

Таким образом, при анализе функционального состояния адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и протромбинового индекса, показателей качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года установлены следующие изменения:

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 355 29.10.2015 12:26:52
Process Black

Зимой выявлено достоверное уменьшение степени нарушения адаптации ($P < 0,01$) снижение уровня реакции повышенной активации (по Гаркави Л.Х.), а также показателя неполной адаптации II степени (по Клячкину Л.М.). Кроме того, установлено существенное увеличение уровня реакции тренировки и стойкой активации (по Гаркави Л.Х.), а также полной адаптации и неполной адаптации I степени (по Клячкину Л.М.) у данной категории больных в результате санаторно-курортного лечения в зимний период. Очевидно, после проведенного санаторно-курортного лечения зимой у лиц с ГБ I и II стадии уменьшилась не только величина дезадаптации, но и существенно улучшились адаптационные процессы, как в большей степени вследствии увеличения внутренних защитных факторов организма у данной категории больных, так и в меньшей степени вследствии положительного воздействия факторов внешней среды.

В зимний сезон года выявлена тенденция к снижению систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления, однако статистически значимых изменений не отмечено ($P > 0,05$). Также установлено, достоверное увеличение ударного объема, ($P < 0,05$), которое по-видимому, связано с некоторым урежением частоты сердечных сокращений у данной категории больных после проведенного лечения в зимний период. Кроме того, выявлено существенное снижение уровня конечного диастолического давления в левом желудочке ($P < 0,05$) после санаторного лечения у лиц с ГБ I–II стадии, которое не выходило за пределы физиологической нормы, что вероятно, свидетельствует о некотором снижении сократительной способности миокарда зимой у данной категории больных, т.к. известно, что конечное диастолическое давление в левом желудочке является маркером сократительной способности миокарда. Очевидно, сердце у лиц с ГБ I–II стадии в зимний период работает достаточно энергично, однако отмечается некоторое снижение сократительной способности миокарда в этот период времени года, что согласуется с данными ряда авторов.

Кроме того выявлено, что зимой показатели функции внешнего дыхания не претерпели существенных изменений в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных ($P > 0,05$). По-видимому, показатели жизненной емкости легких и пневмотахометрии в зимний период практически не изменились после проведенной реабилитации у данной категории больных по причине неблагоприятных погодных условий: понижение темпера-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 356 29.10.2015 12:26:52
Process Black

туры воздуха, увеличение влажности и количества выпадаемых осадков, уменьшение числа дней солнечного сияния, изменение направления и скорости ветра. Также установлено, что *зимой* достоверно увеличился уровень общего холестерина ($P < 0,05$) в результате проведенного лечения у данной группы больных. Известно, что в холодное время года наиболее часто нарушается липидный обмен: в *осенне-зимний* период увеличивается содержание холестерина в сыворотке крови, здоровых и больных людей, чем по-видимому, объясняется повышенное содержание уровня общего холестерина после проведенного лечения у исследуемой группы лиц с ГБ I и II стадии зимой. Кроме того, выявлено достоверное увеличение уровня самочувствия ($P < 0,01$) зимой в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации, которое по-видимому, связано с эффектом улучшения психоэмоциональной сферы у данной категории больных, выразившейся в увеличении силы, здоровья и снижении утомляемости.

Весной выявлено значительное уменьшение уровня реакции повышенной активации (по Гаркави Л.Х.) и показателя неполной адаптации II степени (по Клячкину Л.М.). Кроме того, установлено достоверное увеличение уровня реакции тренировки и реакции стойкой активации (по Гаркави Л.Х.), а также показателей полной и неполной адаптации I степени (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I и II стадии после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Известно, что реакции тренировки и стойкой активации приводят к быстрому повышению резистентности без элементов повреждения и больших энергетических трат, чем объясняется существенное улучшение адаптационных процессов у данной категории больных после проведенного санаторного лечения в весенний период на фоне отсутствия изменений показателей степени нарушения адаптации в динамике до и после санаторно-курортной реабилитации.

Также в весенний период выявлено значительное снижение систолического($P < 0,01$), диастолического ($P < 0,001$) и среднего гемодинамического ($P < 0,01$) артериального давления, которое по-видимому, связано с достоверным ($P < 0,01$) уменьшением удельного периферического сосудистого сопротивления у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации в весенний период. Отмечено существенное снижение работы ($P < 0,05$) и расходуемой энергии миокарда ($P < 0,01$) после проведенной санаторно-курортной реабилитации, что вероятно, свидетельствует о более экономичном режиме работы сердечно-сосудистой системы в

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 357 29.10.2015 12:26:53
Process Black

этот период времени года. Кроме того, установлено, что весной величины отрицательного прироста диастолического и среднего гемодинамического артериального давления оказались достоверно выше ($P < 0,05$), чем зимой и осенью; показатели отрицательного прироста отношения УПС/РПС были значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой и летом; уровни отрицательного прироста работы миокарда оказались существенно больше ($P < 0,05$), чем зимой; величины отрицательного прироста расходуемой энергии миокарда были достоверно выше ($P < 0,05$), чем зимой и летом. Сезонность этих показателей тесно коррелирует с климатическими особенностями зоны умеренного пояса и контрастностью большинства метеорологических элементов.

Все отмеченные различия можно объяснить комплексом факторов, способных обусловить сезонные колебания в состоянии организма. Наиболее важную роль, по-видимому, играют эндогенные влияния, связанные с периодичностью в деятельности эндокринной системы. Нельзя исключить также значение внешних экзогенных факторов — погоды, условий питания, режима жизни и деятельности.

Весной выявлено значительное увеличение показателей жизненной емкости легких, пневмотахометрии ($P < 0,001$) и отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ ($P < 0,01$) после проведенного лечения у лиц с ГБ I и II стадии, что, вероятно, связано с изменением погодных условий и особенностями климата курортной зоны Подмосковья (зоны умеренного пояса) в весенний период.

Известно, что вдыхание весеннего, лесного и лугового воздуха зоны умеренного пояса, оказывающего бактерицидное, седативное и общеукрепляющее действие, улучшает показатели функции внешнего дыхания, бронхиальную проходимость и газообменную функцию легких. Кроме того, установлено, что весной величина положительного прироста жизненной емкости легких была существенно выше ($P < 0,05$), чем осенью, а показатели положительного прироста пневмотахометрии оказались значительно больше, чем зимой ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,05$). Таким образом, в весенний период показатели функции внешнего дыхания у лиц с ГБ I и II стадии после проведенной санаторно-курортной реабилитации оказались значительно выше, чем зимой и осенью, очевидно, вследствие того, что в развитии различных патологических процессов в организме больных решающую роль играет не столько специфичность климато-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 358 29.10.2015 12:26:53
Process Black

географического места курорта, сколько отсутствие внутренних защитных факторов, которые по-видимому, снижены в осенний и зимний периоды, чем объясняется достоверное снижение показателей вентиляционной способности легких в эти сезоны года по сравнению с весенним периодом.

Несмотря на то, что, по мнению ряда авторов, частота и глубина дыхания увеличиваются зимой, а потребление кислорода — осенью.

Весной показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса после проведенной санаторно-курортной реабилитации у данной категории больных не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$), что вероятно, свидетельствует об отсутствии сезонных колебаний уровня холестерина в сыворотке крови, а также величины протромбинового индекса в весенний период, что согласуется с мнением ряда авторов, которые отмечают минимальное количество уровня холестерина в сыворотке крови и ослабление фибринолиза весной у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, весной существенно возросла величина самочувствия ($P < 0,01$) и настроения ($P < 0,05$) после проведенного лечения у пациентов с ГБ I и II стадии, что вероятно, свидетельствует не только об увеличении чувства силы, здоровья и снижении утомляемости, но и увеличении уверенности в себе и своих возможностях, оптимистического взгляда на вещи, жизнерадостности, веселости и светлой надежды на будущее у данной категории больных в весенний период.

Летом оказалась достоверно ниже степень нарушения адаптации ($P < 0,001$), уровень реакции стойкой активации (по Гаркави Л.Х.) и показатель неполной адаптации I степени (по Клячкину Л.М.).

Кроме того, установлено существенное увеличение уровня реакции тренировки и реакции стресс (по Гаркави Л.Х.), а также показателей полной и неполной адаптации III степени (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I и II стадии после проведенного санаторно-курортного лечения. В литературе имеются сведения о том, что в санаторно-курортных условиях при назначении общепринятых комплексов лечения лишь у части больных стойко держится реакция активации или тренировки, предшествующие обычно выздоровлению; у остальных — наблюдается чередование различных реакций, в том числе встречается и стресс, который свидетельствует о перенапряжении адаптационных процессов.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 359 29.10.2015 12:26:53
Process Black

Следовательно, после проведенной санаторно-курортной реабилитации в летний период у данной категории больных уменьшился уровень дезадаптации на фоне значительного напряжения общих адаптационных процессов.

Также в летний период установлено существенное снижение уровня диастолического артериального давления ($P < 0,01$) после проведенного санаторно-курортного лечения у лиц с ГБ I–II стадии, которое, вероятно, происходит за счет снижения удельного периферического сосудистого сопротивления у части наблюдаемых пациентов, а также за счет снижения сердечного индекса у другой части исследуемых данной категории больных. Кроме того, выявлено, что летом показатели положительного прироста конечного диастолического давления в левом желудочке были значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой и осенью. Известно, что по величине конечного диастолического давления в левом желудочке судят о сократительной способности миокарда. Таким образом, следует полагать, что в летний период сократительная способность миокарда значительно выше, чем в зимний и осенний сезоны года, что отмечено в работах ряда авторов.

Кроме того, летом установлено достоверное увеличение жизненной емкости легких и пневмотахометрии ($P < 0,001$) в результате проведенного санаторно-курортного лечения больных с ГБ I и II стадии.

Также выявлено, что величина положительного прироста жизненной емкости легких летом была значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$), а уровни положительного прироста пневмотахометрии в *летний* период у данной категории больных после санаторно-курортной реабилитации оказались достоверно выше, чем *зимой* ($P < 0,01$) и *осенью* ($P < 0,05$). Рядом авторов установлено, что вдыхание *летнего* воздуха курортной зоны Подмосковья, оказывающего бактерицидное и седативное действие, улучшает показатели внешнего дыхания у лиц с ГБ I и II стадии после проведенного санаторного лечения в *летний* период, что нельзя сказать об вентиляционной способности легких у данной категории больных *зимой* и *осенью*, которая существенно ниже, чем в *летний* сезон года.

Летом показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса после проведенной санаторно-курортной реабилитации у данной категории больных не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$), что вероятно, свидетельству-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 360 29.10.2015 12:26:54
Process Black

ет об отсутствии сезонных колебаний уровня холестерина в сыворотке крови, а также величины протромбинового индекса в *летний* период, что согласуется с мнением ряда авторов, которые отмечают минимальное количество уровня холестерина в сыворотке крови и ослабление фибринолиза летом у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Также летом значительно выросли показатели самочувствия ($P < 0,001$), активности ($P < 0,05$) и настроения ($P < 0,01$) у лиц с ГБ I и II стадии в результате санаторно-курортной реабилитации, которые видимо, свидетельствуют о значительном улучшении психоэмоционального статуса у данной категории больных на фоне санаторного лечения в летнем периоде.

Осенью установлено статистически значимое уменьшение степени нарушения адаптации ($P > 0,01$), а также уровня реакции повышенной активации (по Гаркави Л.Х.) и показателя неполной адаптации II степени (по Клячкину Л.М.). Кроме того, выявлено достоверное увеличение уровня реакции тренировки и реакции стойкой активации (по Гаркави Л.Х.), а также показателя полной и неполной адаптации I степени (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I и II стадии в результате проведенного санаторно-курортного лечения.

Известно, что в прогностическом отношении наиболее благоприятным является развитие и длительное поддержание реакции активации, тренировки, которые предшествуют обычно выздоровлению и повышенной тренированности. Вероятно, у лиц с ГБ I и II стадии в осенний период не только уменьшается степень нарушения адаптации, но и в целом значительно улучшается оптимизация процессов адаптации, что способствует эффективной реабилитации данной категории больных в период санаторного лечения осенью.

Следует отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I и II стадии, в различные сезоны года до и после санаторно-курортного лечения не выявлено ($P > 0,05$). Тем не менее, процессы адаптации с большим эффектом происходили у данной категории больных на фоне санаторно-курортной реабилитации в весенний и осенний периоды, чем в зимний и, особенно, летний периоды. Следует полагать, что динамика температуры окружающей среды по сезонам года является ведущим фактором в процессах адаптации и формирования сезонных ритмов, вместе с тем, не менее существенны сезонные изменения ка-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 361 29.10.2015 12:26:54
Process Black

чественного и количественного состава пищи, продолжительности светового дня, годовые вариации магнитного поля Земли.

Также в осенний период выявлено статистически значимое уменьшение величины систолического ($P < 0,001$), диастолического ($P < 0,01$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,001$), которое, по-видимому, происходит по причине снижения удельного периферического сосудистого сопротивления, как наиболее физиологического варианта изменения гемодинамики у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения. Кроме того, установлено достоверное снижение уровня расходуемой энергии миокарда и величины конечного диастолического давления в левом желудочке ($P < 0,01$) у лиц с ГБ I–II стадии после санаторной реабилитации, что свидетельствует о более экономичном режиме работы сердца на фоне увеличенной сократительной способности миокарда в этот период времени года.

Также осенью показатели функции внешнего дыхания не претерпели существенных изменений в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных ($P < 0,05$). Надо полагать, что показатели жизненной емкости легких и пневмотахометрии в осенний период практически не менялись после проведенной реабилитации у данной категории больных, по причине неблагоприятных погодных условий: понижение температуры воздуха, увеличение влажности и количества выпадаемых осадков, уменьшение числа дней солнечного сияния, изменение направления и скорости ветра.

Кроме того, осенью выявлено значительное увеличение величины коэффициента атерогенности ($P < 0,01$) и, напротив, снижение уровня α-холестерина ($P < 0,05$) в сыворотке крови в результате проведенного санаторно-курортного лечения у лиц с ГБ I и II стадии. Известно, что осенью утяжеляется течение гиперхолестеринемии по-видимому, как следствие увеличивается коэффициент атерогенности и снижается уровень α-холестерина в сыворотке крови у данной категории больных. Кроме того, установлено, что величина положительного прироста α-холестерина зимой была значительно больше ($P < 0,05$), чем осенью, что обуславливает в зимний период не только рост общего холестерина в сыворотке крови больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но и увеличение содержания в крови липопротеидов высокой плотности, которые в не-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 362 29.10.2015 12:26:54
Process Black

которой степени уменьшают тяжесть течения гиперхолестеринемии зимой.

Также осенью статистически значимо увеличился уровень самочувствия ($P < 0,05$) после проведенного лечения у данной категории больных, который по-видимому, связан с увеличением чувства бодрости, работоспособности, свежести, улучшении самочувствия и готовности к деятельности у лиц с ГБ I и II стадии после санаторно-курортной реабилитации в осенний период.

Кроме того, выявлено, что уровни положительного прироста активности летом и осенью были значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой; показатели положительного прироста настроения летом оказались значительно выше ($P < 0,05$), чем зимой, что свидетельствует, очевидно, о более значительном улучшении психоэмоциональной сферы после проведенной санаторно-курортной реабилитации в летний и осенний периоды, чем в зимний период у лиц с ГБ I и II стадии.

Показатели величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии до и после санаторно-курортного лечения в различные сезоны года не претерпели достоверных изменений ($P > 0,05$) и имели отрицательные величины, что свидетельствует о преобладании парасимпатической нервной системы над симатической в вегетативном статусе данной категории больных до и после санаторно-курортной реабилитации в зимний, весенний, летний и осенний периоды.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 363 29.10.2015 12:26:54
Process Black

ГЛАВА 12.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ С ГБ I И II СТАДИИ И ИБС: СН I ФК ДО И ПОСЛЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА

12.1. Функциональное состояние адаптационных процессов у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года

Степень нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлена на рис. 5.

Как видно из рис. 5 степень нарушения адаптации в зимний ($P < 0,05$) и осенний ($P < 0,001$) периоды у данной категории боль-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 364 29.10.2015 12:26:55
Process Black

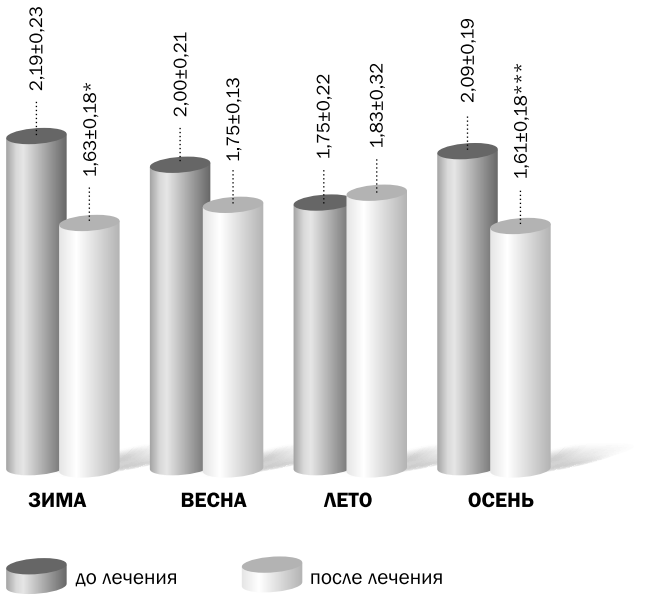


Рис. 5. Степень нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m). Обозначения: как на рис. 1

ных в результате проведенного санаторно-курортного лечения достоверно снизилась, а в весенний и летний периоды существенных изменений не претерпела (P > 0,05).

Прирост показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 16.

Как видно из табл. 16 достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года не отмечалось (P > 0,05).

При анализе динамики типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения зимой (рис. 6) выявлено, что уровень реакции тренировки в результате проведенного лечения увеличился с 24,8% до 50,2%, а уровни реакции повышенной активации и реакции стресс уменьшились соответственно с 31,4% до 12,4% и с 6,2% до 0%. Уро-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 365 29.10.2015 12:26:55
Process Black

Таблица 16.
Прирост показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Степень нарушения адаптации, ед.	-0,56 ± 0,20	-0,25 ± 0,13	0,08 ± 0,42	-0,48 ± 0,12

вень реакции стойкой активации у данной категории больных в зимний период до и после лечения не претерпел изменений, оставшись на прежнем уровне (37,6% и 37,4%).

Анализируя динамику типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения весной выявлено, что уровень реакции стойкой активации в результате проведенного лечения увеличился с 49,8% до 74,8%, а уровень реакции повышенной активации уменьшился с 24,9% до 0%. Уровень реакции тренировки у данной категории больных в весенний период не претерпел изменений до и после лечения, оставшись на прежнем уровне (25,2% и 25,3%).

Анализ динамики типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения летом, (рис. 14) показывает, что уровни реакции тренировки и реакции стресс в результате санаторного лечения увеличились соответственно с 41,9% до 50,2% и с 0% до 16,7%, а уровни реакции стойкой активации и реакции повышенной активации уменьшились соответственно с 41,8% до 33,1% и с 16,3% до 0%.

Анализируя динамику типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения осенью установлено, что уровень реакции тренировки в результате проведенного лечения увеличился с 34,6% до 61,0%, а уровни реакции стойкой активации и реакции повышенной активации уменьшились соответственно с 30,5% до 26,2% и с 30,5% до 8,4%. Следует отметить, что уровень реакции стресс у данной категории больных в осенний период не претерпел изменений до и после лечения, оставшись на прежних величинах — 4,4%.

При анализе динамики общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения зи-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 366 29.10.2015 12:26:55
Process Black

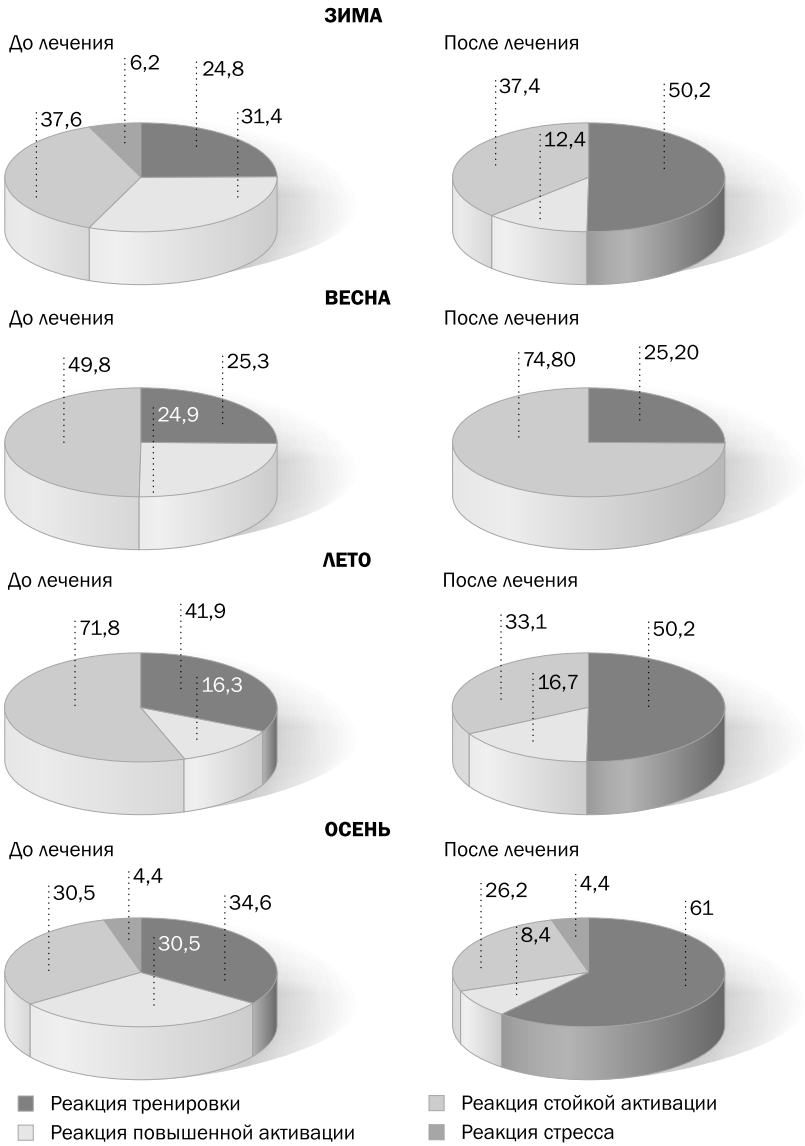


Рис. 6. Динамика типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (%)

мой (рис. 7) выявлено, что показатель полной адаптации увеличился с 25,0% до 50,0% в результате проведенного лечения, а показатели неполной адаптации II и III степени уменьшились соответственно с 31,3% до 12,5%, и с 6,2% до 0%. Показатель неполной адаптации I степени у данной категории больных в *зимний* период не претерпел изменений до и после лечения, оставшись на прежнем уровне — 37,5%.

Анализируя динамику общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения *весной* установлено, что показатель неполной адаптации I степени в результате проведенного санаторно-курортного лечения увеличился с 50,0% до 75,0%, показатель неполной адаптации II степени уменьшился с 25,0% до 0%. При этом, показатель полной адаптации у данной категории больных в *весенний* период не претерпел изменений до и после лечения, оставшись на прежнем уровне — 25,0%.

Анализ динамики общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения *летом* показыва-

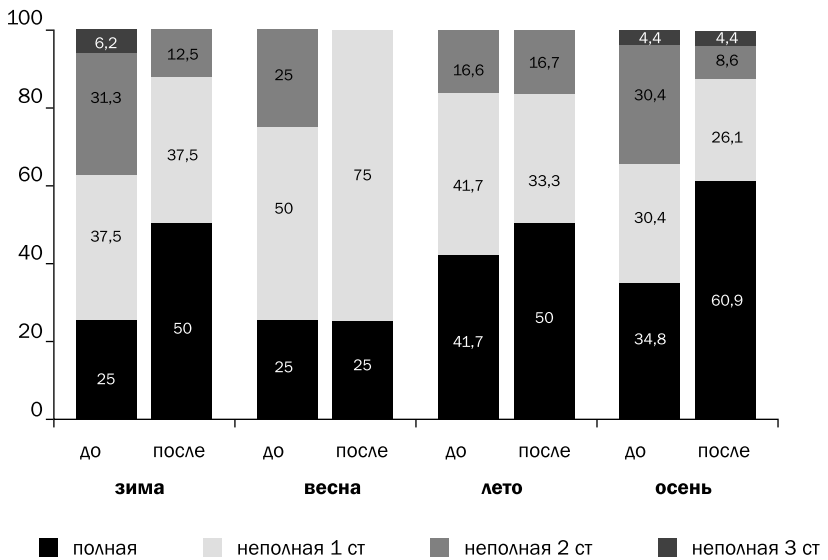


Рис. 7. Динамика общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (%)

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 368 29.10.2015 12:26:56
Process Black

ет, что показатели полной адаптации и неполной адаптации III степени в результате санаторно-курортной реабилитации увеличились соответственно с 41,7% до 50,0% и с 0% до 16,7%, а показатели неполной адаптации I и II степени уменьшились соответственно с 41,7% до 33,3% и с 16,6% до 0%.

Анализируя динамику общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения *осенью* (рис. 7) установлено, что показатель полной адаптации в результате проведенного лечения увеличился с 34,8% до 60,9%, а показатели неполной адаптации I и II степени соответственно уменьшились с 30,4% до 26,1% и с 30,4% до 8,6%. Следует отметить, что показатель неполной адаптации III степени у данной категории больных в *осенний* период не претерпел изменений до и после лечения, оставшись на прежних величинах — 4,4%.

Итак, при анализе функционального состояния показателей неспецифической адаптационной реакции и общей оценки адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК и до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно уменьшилась степень нарушения адаптации ($P < 0,05$), уровень реакции повышенной активации на 19,0% и реакции стресс на 6,2% показатель неполной адаптации II степени на 18,8% и неполной адаптации III степени на 6,2% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 25,4%, показатель полной адаптации на 25,0% у данной категории больных в результате санаторно-курортного лечения.

Весной значительно уменьшился уровень реакции повышенной активации на 24,9%, показатель неполной адаптации II степени на 25,0% и, напротив, увеличился уровень реакции стойкой активации на 25,0%, показатель неполной адаптации I степени на 25,0% у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторной реабилитации.

Летом существенно уменьшился уровень реакции стойкой активации на 8,7%, и реакции повышенной активации на 16,3%, показатель неполной адаптации I степени на 8,4% и неполной адаптации II степени на 16,6% и, напротив, возрос уровень реакции тренировки на 8,3% и реакции стресс на 16,7%, показатель полной адаптации на 8,3% и неполной адаптации III на 16,7% у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного санаторного лечения.

Осенью статистически значимо уменьшилась степень нарушения адаптации ($P < 0,001$), уровень реакции стойкой акти-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 369 29.10.2015 12:26:56
Process Black

вации на 4,3% и реакции повышенной активации на 22,1%, показатель неполной адаптации I степени на 4,3% и неполной адаптации II степени на 21,8% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 26,4%, показатель полной адаптации на 26,1% у данной категории больных в результате санаторно-курортной реабилитации.

12.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года

12.2.1. Величина артериального давления

Величины артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены на рис. 8.

Как видно из этого рисунка величины систолического и среднего гемодинамического артериального давления после проведенного лечения оказались значительно ниже ($P < 0,05$), чем до санаторной реабилитации. При этом, показатель диастолического артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения зимой не претерпел существенных изменений ($P > 0,05$). При изучении уровней артериального давления у больных с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторно-курортного лечения весной и осенью установлено, что величины систолического ($P < 0,05$), диастолического весной ($P < 0,001$) и осенью ($P < 0,01$) артериального давления, а также среднего гемодинамического артериального давления весной ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,05$), в результате проведенной санаторной реабилитации достоверно снизились. Анализируя величины артериального давления у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в летний период выявлено, что показатели систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления у данной категории больных до и после лечения летом не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$).

Прирост показателей АД у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года представлен в табл. 17.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 370 29.10.2015 12:26:56
Process Black

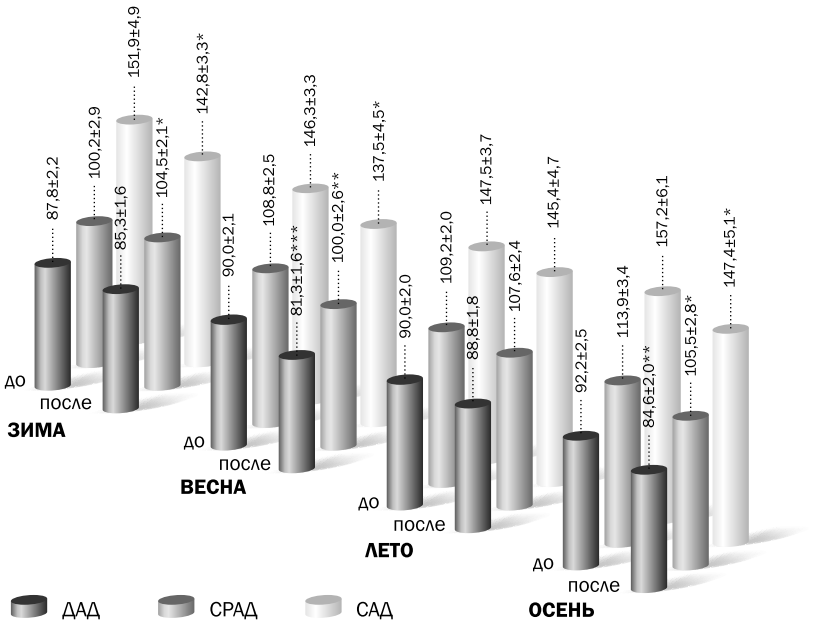


Рис. 8. Величина АД у пациентов с ГБ I–II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m). Обозначения: как на рис. 1

Как видно из табл. 17 величина отрицательного прироста диастолического артериального давления весной была значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$) и летом ($P < 0,01$), причем, показатели отрицательного прироста ДАД в другие сезоны года не имели существенных различий между собой ($P > 0,05$). Других достоверных изменений прироста показателей артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторно-курортной реабилитации не выявлено ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 371 29.10.2015 12:26:57
Process Black

Таблица 17.

Прирост показателей АД у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года (M±m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
САД, мм рт. ст.	-9,1 ± 3,2	-8,8 ± 3,8	-2,1 ± 1,8	-9,8 ± 4,3
ДАД, мм рт. ст.	-2,5 ± 1,2	-8,8 ± 1,6	-3,3 ± 1,0	-7,6 ± 2,7
	p1,2 < 0,05		p2,3 < 0,01	
СРАД, мм рт. ст.	-4,7 ± 1,8	-8,8 ± 2,2	-1,5 ± 0,7	-8,3 ± 3,0
	p2,3 < 0,05			

Обозначения: как в табл. 5.

12.2.2. Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления

Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 18.

Как видно из этой таблицы показатели, характеризующие состояние сердечного выброса и сосудистого сопротивления: число сердечных сокращений, ударный и минутный объемы, сердечный индекс, удельное периферическое сопротивление, отношение УПС/ РПС, объемная скорость выброса у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК зимой и летом достоверно не изменились в результате проведенного санаторно-курортного лечения ($P > 0,05$).

Весной величины минутного объема ($P < 0,001$) и сердечного индекса ($P < 0,01$) в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации достоверно увеличились, а показатели удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$) и отношения УПС/РПС ($P < 0,01$), напротив, существенно снизились. При этом, другие показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у данной категории больных до и после лечения весной не претерпели значимых различий

В осенний период (табл. 18) отношение УПС/РПС в результате проведенного санаторного лечения значительно уменьшилось ($P < 0,05$), чем до лечения, а другие показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 372 29.10.2015 12:26:57
Process Black

Таблица 18.

Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления с лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС, ударов в мин	66,0 ± 2,0	63,0 ± 2,0	64,0 ± 3,0	61,0 ± 1,0
УО, мл	53,16 ± 3,95	52,74 ± 3,40	49,73 ± 3,61	58,35 ± 1,42
МО, мл	3,44 ± 0,24	3,32 ± 0,24	3,08 ± 0,12	3,55 ± 0,06***
СИ, л/мин/м^2	1,68 ± 0,12	1,71 ± 0,14	1,52 ± 0,06	1,83 ± 0,03**
УПС, дин·сек·см$^{-5}$/м^2	5722,07 ± 602,17	5312,33 ± 439,35	5903,50 ± 382,23	4187,00 ± 118,90*
УПС/ РПС, %	1235 ± 3,57	119,44 ± 2,96	124,55 ± 3,30	108,67 ± 3,54**
ОСВ, мл/сек	197,13 ± 14,75	193,533 ± 12,29	185,25 ± 8,64	219,67 ± 4,32
	лето		**осень**	
ЧСС, ударов в мин	62,0 ± 2,0	61,0 ± 2,0	66,0 ± 2,0	66,0 ± 2,0
УО, мл	50,38 ± 3,98	52,05 ± 2,36	50,22 ± 2,98	52,23 ± 2,39
МО, мл	3,12 ± 0,23	3,13 ± 0,13	3,29 ± 0,17	3,43 ± 0,14
СИ, л/мин/м^2	1,58 ± 0,12	1,61 ± 0,07	1,71 ± 0,11	1,75 ± 0,09
УПС, дин·сек·см$^{-5}$/м^2	5952,00 ± 467,50	5401,46 ± 222,43	5500,32 ± 415,90	5130,20 ± 386,58
УПС/РПС, %	125,58 ± 3,00	122,24 ± 3,03	125,22 ± 3,46	116,66 ± 2,80*
ОСВ, мл/сек	189,00 ± 15,96	194,00 ± 10,51	187,55 ± 11,50	186,90 ± 7,38

Обозначения: как в табл. 6.

СН I ФК до и после лечения осенью существенно не изменились ($P > 0,05$).

Прирост показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК стадии в различные сезоны года представлен в табл. 19.

Как видно из табл. 19 величина положительного прироста минутного объема и сердечного индекса весной была значительно больше ($P < 0,05$), чем летом, причем, показатели положительного прироста МО и СИ в другие сезоны года не претерпели суще-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 373 29.10.2015 12:26:57
Process Black

Таблица 19.

Прирост показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ЧСС, ударов в мин	-3,0 ± 2,4	-2,8 ± 3,4	-1,3 ± 1,5	0,4 ± 1,7
УО, мл.	-0,4 ± 4,4	8,6 ± 4,0	1,1 ± 3,4	2,0 ± 3,0
МО, л/мин	-0,11 ± 0,28	0,48 ± 0,10	0,1 ± 0,2	0,15 ± 0,17
	p2,3<0,05			
СИ, л/мин/м^2	0,06 ± 0,13	0,22 ± 0,06	0,1 ± 0,01	0,08 ± 0,10
	p2,3<0,05			
УПС, дин х сек х см^5/м^2	-473,5 ± 45,4	-1069,0 ± 34,1	-368,8 ± 40,6	-429,1 ± 42,2
	p2,4<0,05			
УПС/РПС, %	-4,8 ± 2,5	-10,3 ± 3,1	-1,4 ± 2,0	-9,3 ± 4,1
ОСВ, мл/сек	2,6 ± 14,1	25,0 ± 12,3	2,1 ± 12,3	7,4 ± 12,6

Обозначения: как в табл. 5.

ственных изменений (P > 0,05). Уровень отрицательного прироста удельного периферического сопротивления осенью оказался достоверно выше(P < 0,05), чем весной. Следует отметить, что величины отрицательного прироста УПС в другие сезоны года не имели статистически значимых отличий (P > 0,05). Других достоверных изменений прироста показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторного лечения в различные сезоны года не выявлено (P > 0,05).

12.2.3. Энергетика миокарда и конечное диастолическое давление в левом желудочке

Показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 20.

Как видно из табл. 20 уровни расходуемой энергии у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК после лечения зимой и осенью оказались достоверно ниже (P < 0,05), чем до санаторно-курортной реабилитации. При этом, другие показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у больных с ГБ I–II

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 374 29.10.2015 12:26:58
Process Black

Таблица 20.

Показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
A, усл. ед.	3,65 ± 0,27	3,50 ± 0,25	3,33 ± 0,07	3,50 ± 0,05
N, Вт	2,85 ± 0,22	2,61 ± 0,17	2,66 ± 0,10	2,79 ± 0,06
РЭ, усл. ед.	14,64 ± 0,43	13,84 ± 0,29*	14,43 ± 0,45	12,73 ± 0,19
КДДЛЖ, мм рт. ст.	11,07 ± 0,53	10,54 ± 0,38	11,03 ± 0,71	10,23 ± 0,38
	лето		осень	
A, усл. ед.	3,41 ± 0,25	3,38 ± ,19	3,71 ± 0,21	3,48 ± 0,16
N, Вт	2,74 ± 0,23	2,77 ± 0,17	2,83 ± 0,18	2,61 ± 0,13
РЭ, усл. ед.	14,58 ± 0,31	14,36 ± 0,34	15,19 ± 0,48	14,03 ± 0,41*
КДДЛЖ, мм рт. ст.	11,98 ± 0,52	11,31 ± 0,43	11,45 ± 0,37	11,47 ± 0,40

Обозначения: как в табл. 6.

стадии и СН I ФК до и после лечения зимой и осенью достоверных изменений не имели (P > 0,05).

Весной и летом показатели энергетики миокарда: работа, мощность, расходуемая энергия и конечного диастолического давления в левом желудочке у данной категории больных до и после санаторного лечения достоверных изменений не имели (P > 0,05).

Прирост показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года представлен в табл. 21.

Как видно из табл. 21 достоверных изменений прироста показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года не отмечалось (P > 0,05).

Итак, при анализе функционального состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно уменьшилась величина систолического (P < 0,05) и среднего гемодинамического артериального давления (P < 0,05), а также показатель расходуемой энергии миокарда (P < 0,05) у данной категории больных в результате проведенного лечения.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 375 29.10.2015 12:26:58
Process Black

Таблица 21.

Прирост показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
A, усл. Ед.	-0,07 ± 0,28	0,17 ± 0,04	0,01 ± 0,24	-0,11 ± 0,23
N, Вт	-0,16 ± 0,22	0,08 ± 0,10	0,01 ± 0,1	-0,09 ± 0,20
РЭ, усл. Ед.	-0,75 ± 0,29	-0,55 ± 0,25	-0,04 ± 0,28	-1,11 ± 0,49
КДДЛЖ, мм рт. ст.	-0,8 ± 0,6	-1,4 ± 0,6	-0,8 ± 0,8	-0,2 ± 0,4

Весной значительно уменьшилась величина систолического ($P < 0,05$), диастолического ($P < 0,001$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,01$), а также показатели удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$) и отношения УПС/РПС ($P < 0,01$) и, напротив, увеличилась величина минутного объема ($P < 0,001$) и сердечного индекса ($P < 0,01$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации.

Летом показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы не претерпели статистически значимых изменений у данной категории больных после проведенного санаторного лечения ($P > 0,05$).

Осенью существенно уменьшилась величина систолического ($P < 0,05$), диастолического ($P < 0,01$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,05$), а также величина отношения УПС/ РПС ($P < 0,05$) и уровень расходуемой энергии миокарда ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенного санаторно-курортного лечения.

Анализ прироста показателей артериального давления, сердечного выброса и сосудистого сопротивления, энергетики миокарда и конечного диастолического артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года показывает, что величина отрицательного прироста диастолического артериального давления весной была значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$) и летом ($P < 0,01$); показатель положительного прироста минутного объема и сердечного индекса весной оказался значительно больше ($P < 0,05$), чем летом, а уровень отрицательного прироста удель-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 376 29.10.2015 12:26:58
Process Black

ного периферического сопротивления осенью был достоверно выше ($P < 0,05$), чем весной.

12.3. Функциональное состояние легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года

Показатели легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 22.

Как видно из табл. 22 показатели легочной вентиляции: ЖЕЛ, ПТМ, ЖЕЛ/ДЖЕЛ, ПТМ/ЖЕЛ у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторно-курортной реабилитации зимой и осенью существенных изменений не претерпели ($P > 0,05$). При изучении показателей ле-

Таблица 22.

Показатели легочной вентиляции у лиц с ГБ I-II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ, мл	3183,13 ± 198,93	3203,75 ± 498,53	2805,00 ± 76,00	3327,50 ± 94,90***
ПТМ, л/сек	3,34 ± 0,22	3,28 ± 0,17	2,98 ± 0,09	3,38 ± 0,12***
ЖЕЛ/ ДЖЕЛ, %	103,44 ± 3,68	106,94 ± 5,16	103,75 ± 3,14	102,75 ± 3,70
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	1,04 ± 0,03	1,04 ± 0,02	1,06 ± 0,01	1,01 ± 0,01***
	лето		**осень**	
ЖЕЛ, мл	3208,33 ± 272,10	3875,00 ± 261,80**	2972,61 ± 115,39	3079,13 ± 107,44
ПТМ, л/сек	3,30 ± 0,24	3,91 ± 0,25**	3,13 ± 0,10	3,20 ± 0,18
ЖЕЛ/ ДЖЕЛ, %	104,58 ± 4,76	116,75 ± 8,01	100,57 ± 5,25	100,61 ± 4,97
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	1,03 ± 0,02	1,02 ± 0,02	1,06 ± 0,02	1,02 ± 0,02

Обозначения: как в табл. 6.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 377 29.10.2015 12:26:59
Process Black

гочной вентиляции у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения весной установлено, что жизненная емкость легких и показатели пневмотахометрии после проведенной санаторной реабилитации оказались значительно выше ($P < 0,001$), чем до лечения, а отношения ПТМ/ЖЕЛ, напротив, оказались достоверно ниже после проведенного лечения, чем до него. Отношение ЖЕЛ/ДЖЕЛ у данной категории больных статистически значимо не изменилось ($P > 0,05$) в результате лечения весной.

Анализируя показатели легочной вентиляции у больных с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения летом выявлено, что показатели ЖЕЛ и ПТМ после проведенного санаторно-курортного лечения существенно увеличились ($P < 0,01$), при этом, другие показатели легочной вентиляции у данной категории больных до и после лечения достоверных изменений не претерпели ($P > 0,05$).

Прирост показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года представлен в табл. 23.

Как видно из табл. 23 величины положительного прироста жизненной емкости легких весной были значительно больше ($P < 0,01$), чем зимой и осенью, а летом — больше ($P < 0,05$), чем зимой и осенью.

Следует отметить, что показатели положительного прироста ЖЕЛ в другие сезоны года не имели существенных различий между собой ($P > 0,05$). Уровень положительного прироста пневмотахометрии весной оказался достоверно выше ($P < 0,01$), чем осенью, а летом — выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$), причем, вели-

Таблица 23.

Прирост показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ЖЕЛ, мл	20,6 ± 4,3	522,5 ± 59,2	648,7 ± 88,0	106,5 ± 88,1
	p1,2 0,01 p1,3<0,05 p2,4<0,01 p3,4<0,05			
ПТМ, л/сек	-0,6 ± 0,17	0,40 ± 0,07	0,61 ± 0,11	0,6 ± 0,09
	p1,3<0,05 p2,4<0,01 p3,4<0,01			
ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	3,5 ± 4,5	-1,0 ± 3,8	12,2 ± 7,1	0,1 ± 4,0
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	0,1 ± 0,03	-0,05 ± 0,01	-0,01 ± 0,02	-0,01 ± 0,02

Обозначения: как в табл. 6.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 378 29.10.2015 12:26:59
Process Black

чины положительного прироста ПТМ не претерпели статистически значимых различий между собой в другие сезоны года ($P > 0,05$). Достоверных изменений прироста других показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторного лечения в различные сезоны года не выявлено ($P > 0,05$).

Итак, при анализе функционального состояния легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой и осенью показатели функции внешнего дыхания не претерпели существенных изменений у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации ($P > 0,05$).

Весной значительно увеличилась величина жизненной емкости легких ($P < 0,001$) и уровень пневмотахометрии ($P < 0,001$), и напротив, уменьшилась величина отношения ПТМ/ЖЕЛ ($P < 0,001$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного лечения.

Летом достоверно возросли показатели ЖЕЛ и ПТМ ($P < 0,01$), у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате санаторного лечения.

Анализ прироста показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года показывает, что величина положительного прироста жизненной емкости легких весной была значительно больше ($P < 0,01$), чем зимой и осенью, а летом больше ($P < 0,05$), чем зимой и осенью; уровень положительного прироста пневмотахометрии весной оказался достоверно выше ($P < 0,01$), чем осенью, а летом существенно выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$).

12.4. Функциональное состояние липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года

Показатели липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 24.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 379 29.10.2015 12:26:59
Process Black

Таблица 24.
Показатели липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХС, ммоль/л	6,29 ± 0,20	6,55 ± 0,19	6,07 ± 0,10	5,83 ± 0,15
α-ЛП, ммоль/л	1,73 ± 0,11	1,51 ± 0,10*	1,71 ± 0,05	1,57 ± 0,07
ТГ, ммоль/л	1,73 ± 0,13	1,58 ± 0,15	1,38 ± 0,10	1,81 ± 0,12
КА, ед	2,81 ± 0,23	3,23 ± 0,24**	2,55 ± 0,09	2,78 ± 0,16
ПТИ, %	88,56 ± 2,10	85,07 ± 2,07	81,00 ± 2,40	84,75 ± 2,71
	лето		осень	
ХС, ммоль/л	6,71 ± 0,28	6,38 ± 0,24	6,42 ± 0,23	7,14 ± 0,25**
α-ЛП, ммоль/л	1,83 ± 0,10	1,85 ± 0,20	1,77 ± 0,11	1,72 ± 0,11
ТГ, ммоль/л	1,67 ± 0,20	2,05 ± 0,28	1,66 ± 0,20	1,61 ± 0,13
КА, ед	2,74 ± 0,21	2,58 ± 0,25	2,84 ± 0,22	3,26 ± 0,20*
ПТИ, %	86,33 ± 2,47	86,08 ± 2,13	85,52 ± 1,93	84,96 ± 1,76

Обозначения как в табл. 6.

Как видно из табл. 24 уровень α-холестерина оказался значительно ниже ($P < 0,05$) после лечения, чем до лечения, а величина коэффициента атерогенности, напротив, оказалась существенно выше ($P < 0,01$) после проведенного санаторно-курортного лечения в зимний период у больных с ГБ I–II стадии и СН I ФК. Вместе с тем, статистически значимых изменений других показателей липидного обена и протромбинового индекса у данной категории больных до и после лечения зимой не было выявлено ($P > 0,05$).

Весной и летом уровень общего и α-холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, а также величина протромбинового индекса достоверно не изменились ($P > 0,05$) в результате санаторного лечения у больных с ГБ I–II стадии и СН I ФК.

При изучении показателей липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных до и после лечения осенью (табл. 24) установлено, что уровень общего холестерина ($P < 0,01$) и величина коэффициента атерогенности ($P < 0,05$) после проведенного лечения стали значительно выше, чем до лечения. При этом, другие показатели липидного обмена и протромбинового индекса у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в осенний период существенных изменений не претерпели ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 380 29.10.2015 12:26:59
Process Black

Прирост показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 25.

Как видно из табл. 25 величина отрицательного прироста общего холестерина летом была значительно больше, чем весной ($P < 001$) и осенью ($P < 0,05$). Статистически значимого прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года не отмечалось ($P > 0,05$).

Итак, при анализе функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно уменьшился уровень α-холестерина ($P < 0,05$) и, напротив, увеличилась величина коэффициента атерогенности ($P < 0,01$) в результате проведенного лечения у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК.

Весной и летом показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных после проведенной санаторной реабилитации не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$).

Осенью существенно увеличился уровень общего холестерина ($P < 0,01$), а также величина коэффициента атерогенности ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного санаторно-курортного лечения.

Анализ прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезо-

Таблица 25.

Прирост показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ХС, ммоль/л	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	0,7 ± 0,2
		p2,4 < 0,01		p3,4 < 0,05
α-ЛП, ммоль/л	-0,22 ± 0,09	-0,14 ± 0,09	0,02 ± 0,21	-0,06 ± 0,11
ТГ, ммоль/л	-0,16 ± 0,16	0,43 ± 0,20	0,38 ± 0,25	-0,05 ± 0,23
КА, ед	0,43 ± 0,14	0,23 ± 0,21	-0,16 ± 0,25	0,41 ± 0,18
ПТИ, %	-3,6 ± 2,8	3,8 ± 4,3	-0,3 ± 2,5	-0,6 ± 2,4

Обозначения: как в табл. 5.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 381 29.10.2015 12:27:00
Process Black

ны года показывает, что величина отрицательного прироста общего холестерина летом была значительно больше, чем весной ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,05$).

12.5. Динамика изменений показателей «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года

Показатели качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 26.

Как видно из табл. 26 уровни самочувствия ($P < 0,001$) и активности ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после лечения зимой оказались существенно выше, чем до лечения. При этом, другие показатели: уровень активности и величина вегетативного индекса до и после санаторно-курортного лечения зимой не претерпели достоверных изменений ($P > 0,05$).

В весенний период уровень самочувствия в результате проведенного санаторного лечения значительно увеличился ($P < 0,001$) у данной категории больных, а уровень настроения, напротив, достоверно уменьшился ($P < 0,05$). Другие показатели, характеризующие качество жизни и состояние вегетативной нервной системы существенно не изменились ($P > 0,05$).

Летом и осенью уровни самочувствия ($P < 0,001$), настроения ($P < 0,05$) и величина вегетативного индекса ($P < 0,05$) осенью после проведенного лечения оказались значительно выше, чем до лечения. Вместе с тем, статистически значимых изменений других показателей качества жизни и величины вегетативного индекса Кердо у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения летом и осенью выявлено не было ($P > 0,05$).

Прирост показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 27.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 382 29.10.2015 12:27:00
Process Black

Таблица 26.

Показатели «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Самочувствие, ед.	0,31 ± 0,15	1,31 ± 0,20***	0,75 ± 0,25	1,75 ± 0,13***
Активность, ед.	0,25 ± 0,17	0,81 ± 0,16**	0,50 ± 0,26	0,50 ± 0,15
Настроение, ед.	1,06 ± 0,19	1,38 ± 0,18	1,75 ± 0,13	1,50 ± 0,15*
ВИ, ед.	-0,42 ± 0,05	-0,40 ± 0,05	-0,36 ± 0,10	-0,29 ± 0,07
	лето		осень	
Самочувствие, ед.	0,50 ± 0,20	1,92 ± 0,08***	0,30 ± 0,13	1,35 ± 0,17***
Активность, ед.	0,42 ± 0,23	0,92 ± 0,19	0,65 ± 0,19	0,70 ± 0,15
Настроение, ед.	0,83 ± 0,27	1,58 ± 0,19*	0,87 ± 0,18	1,44 ± 0,16*
ВИ, ед.	-0,54 ± 0,07	-0,46 ± 0,06	-0,38 ± 0,05	-0,23 ± 0,05*

Обозначения: как в табл. 6.

Таблица 27.

Прирост показателей «качества жизни» и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Самочувствие, ед.	1,00 ± 0,22	1,00 ± 0,21	1,42 ± 0,23	1,04 ± 0,18
Активность, ед.	0,56 ± 0,18	0,01 ± 0,21	0,50 ± 0,26	0,04 ± 0,21
Настроение, ед.	0,31 ± 0,14	-0,25 ± 0,11	0,75 ± 0,35	0,57 ± 0,23
	P1,2<0,05 p2,3<0,01 p2,4<0,05 p3,4<0,05			
ВИ, ед.	-0,06 ± 0,11	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	-0,04 ± 0,08

Обозначения: как в табл. 5.

Как видно из табл. 27 уровень отрицательного прироста настроения весной был значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$), осенью ($P < 0,05$) и летом ($P < 0,01$), а величина положительного прироста настроения летом оказалась существенно выше, чем осенью ($P < 0,05$). Показатели отрицательного и положительного прироста настроения не претерпели существенных изменений до и после лечения ($P > 0,05$). Достоверных изменений прироста качества жизни и

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 383 29.10.2015 12:27:00
Process Black

вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года до и после лечения не отмечалось ($P > 0,05$).

Итак, при анализе функционального состояния показателей качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно увеличился уровень самочувствия ($P < 0,001$) и активности ($P < 0,01$) в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных.

Весной существенно возросла величина самочувствия ($P < 0,001$), и напротив, уменьшился уровень настроения ($P < 0,05$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторной реабилитации.

Летом значительно увеличился показатель самочувствия ($P < 0,001$) и настроения ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенного лечения.

Осенью статистически значимо увеличился уровень самочувствия ($P < 0,001$) и настроения ($P < 0,05$), а также величина вегетативного индекса Кердо ($P < 0,05$) у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения.

Анализ прироста показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в различные сезоны года показывает, что уровень отрицательного прироста настроения весной был значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$), осенью ($P < 0,05$) и летом ($P < 0,01$), а величина положительного прироста настроения летом оказалась существенно выше, чем осенью ($P < 0,05$).

Таким образом, при анализе функционального состояния адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и протромбинового индекса, показателей качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года установлено достоверное уменьшение степени нарушения адаптации ($P < 0,05$), уровня реакции повышенной активации и реакции стресс, показателя неполной адаптации II и III степени у данной категории больных в зимний период. Кроме того, выявлено существенное увеличение уровня реакции тренировки, показателя полной адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенного восстановительного лечения. Надо отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 384 29.10.2015 12:27:01
Process Black

адаптации у данной категории больных зимой в сравнении с другими сезонами года не выявлено ($P > 0,05$). Следует полагать, несмотря на то, что у данной категории больных зимой существенно уменьшается степень нарушения адаптации и реакция стресс, вместе с тем, ухудшается оптимизация процессов адаптации за счет перехода их из гармоничных адаптационных реакций в напряженные, так как известно, что клиническое течение и плохой прогноз наблюдается при стрессе, переактивации и высокоэтажных реакциях активации и тренировки. Все это свидетельствует о низкой эффективности санаторно-курортной реабилитации больных с ГБ I–II стадии и СН I ФК, проводимой в зимний период.

Также установлено достоверное уменьшение величины систолического ($P < 0,05$), среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,05$), и показателя расходуемой энергии миокарда зимой у данной категории больных в результате проведенного восстановительного лечения в санатории. Кроме того, выявлено отсутствие статистически значимых изменений прироста показателей величины артериального давления, сердечного выброса и сосудистого сопротивления, энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в зимний период в сравнении с другими сезонами года после проведенного санаторно-курортного лечения. Снижение показателей систолического и среднего гемодинамического артериального давления у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК зимой после проведенного восстановительного лечения объясняется, снижением удельного периферического сосудистого сопротивления — у части наблюдаемых пациентов, как наиболее физиологического варианта изменения гемодинамики, так и за счет снижения сердечного индекса — у другой части исследуемых категории больных. Надо полагать, что сердечная деятельность у данной категории больных в этот период энергетически не столь эффективна, о чем свидетельствует существенное снижение показателей расходуемой энергии миокарда, что приводит к уменьшению переносимости физических нагрузок, отсутствию урежения приступов стенокардии, но в тоже время в зимний период уменьшилось количество употребляемого нитроглицерина для их купирования после проведения санаторно-курортной реабилитации.

Также установлено, что зимой показатели функции внешнего дыхания не претерпели существенных изменений у данной кате-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 385 29.10.2015 12:27:01
Process Black

гории больных после проведенного санаторно-курортного лечения ($P > 0,05$). Кроме того, выявлено отсутствие статистически значимых изменений прироста показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК, в зимний и осенний периоды в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в санатории. По-видимому, отсутствие положительной динамики показателей функции внешнего дыхания у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного санаторно-курортного лечения зимой и осенью объясняется значительным воздействием на данную категорию больных неблагоприятных климатических и погодных факторов внешней среды, которые свойственны зимнему сезону года зоне умеренного климатического пояса средней полосы России: понижение температуры воздуха; увеличение влажности и количества выпадаемых осадков, уменьшение числа дней солнечного сияния, изменение направления и скорости ветра. Установлено достоверное уменьшение уровня α-холестерина ($P < 0,05$) в сыворотке крови и напротив, значительное увеличение величины коэффициента атерогенности ($P < 0,01$) в результате проведенного лечения зимой у данной категории больных. Кроме того, выявлено, что достоверных изменений прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в зимний период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в санатории не отмечалось ($P > 0,05$). Известно, что гиперхолестеринемия прогрессирует в зимний период, чем вероятно, и объясняется существенное увеличение величины коэффициента атерогенности и значительное уменьшение уровня α-холестерина в сыворотке крови у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после санаторно-курортного лечения зимой. Очевидно, отсутствие динамических изменений показателей протромбинового индекса в зимний период после проведенного восстановительного лечения, объясняется отсутствием отчетливых сезонных колебаний функционального состояния свертывающей и антисвертывающей системы крови у данной категории больных в основной сезон года (зимой), что согласуется с мнением ряда авторов.

Также установлено достоверное увеличение уровня самочувствия ($P < 0,001$) и активности ($P < 0,01$) зимой в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных. Кроме того, выявлено, что статистически значимых изменений прироста показателей качества жизни, а также величины вегетатив-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 386 29.10.2015 12:27:01
Process Black

ного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в зимний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено после проведенного восстановительного лечения в санатории ($P > 0,05$). По-видимому, увеличение уровня самочувствия и активности в зимний период у данной категории больных свидетельствует об улучшении их психоэмоционального состояния после проведенной санаторно-курортной реабилитации, проявившегося в улучшении работоспособности, бодрости, появлении чувства свежести, полноте сил, энергичности, собранности, готовности к действию, увлеченности и заинтересованности результатом выполненных работ.

Весной выявлено значительное уменьшение уровня реакции повышенной активации, показателя неполной адаптации II степени и, напротив, существенное увеличение уровня реакции стойкой активации и показателя неполной адаптации I степени у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Следует отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации, а также изменений прироста показателей дезадаптации у данной категории больных в весенний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено ($P > 0,05$). По-видимому, весной в условиях санатория у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК не только достоверно увеличивается уровень реакции стойкой активации, но и улучшается функциональное состояние внутренних органов и систем так как известно, что наилучший прогноз от лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС и гипертонической болезни наблюдается при реакции активации с зоной стойкой и повышенной активации. Все это свидетельствует в пользу эффективности проводимого лечения на санаторнокурортном этапе данной категории больных в весенний период.

Также в весенний период выявлено значительное уменьшение величины систолического ($P < 0,05$), диастолического ($P < 0,001$), среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,01$), показателя удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$) и отношения УПС/РПС ($P < 0,01$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенного санаторного лечения. Кроме того, установлено достоверное увеличение величины минутного объема ($P < 0,001$) и сердечного индекса ($P < 0,01$) у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации в весенний период. Следует отметить, что величина отрицательного прироста диастолического артериального давления весной была

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 387 29.10.2015 12:27:02
Process Black

значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$) и летом ($P < 0,01$), а показатели положительного прироста минутного объема и сердечного индекса в весенний период были значительно больше ($P < 0,05$), чем летом после проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных. Уменьшение величины систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК весной после проведенного восстановительного лечения объясняется снижением удельного периферического сосудистого сопротивления, что является наиболее физиологическим гемодинамическим механизмом формирования, становления и стабилизации центрального и регионарного кровообращения. Достоверное увеличение минутного объема и сердечного индекса свидетельствует об улучшении насосной функции сердца у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации в весенний период. Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о значительной клинической эффективности санаторно-курортного лечения лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК стадии весной по сравнению с зимним и летним периодами, которая выражается не только в существенном снижении показателей артериального давления, но в значительном увеличении переносимости физических нагрузок, урежении частоты и длительности приступов стенокардии, а также уменьшении количества употребляемого нитроглицерина с целью их купирования.

Также весной выявлено значительное увеличение величины жизненной емкости легких ($P < 0,001$) и уровня пневмотахометрии ($P < 0,001$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после санаторно-курортной реабилитации, а также существенное уменьшение величины отношения ПТМ/ЖЕЛ ($P < 0,001$). Кроме того, установлено, что величина положительного прироста жизненной емкости легких весной была значительно больше ($P < 0,01$), чем зимой и осенью, а уровень положительного прироста пневмотахометрии в весенний период оказался достоверно выше ($P < 0,01$), чем осенью у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения. Очевидно, увеличение показателей функции внешнего дыхания у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации в весенний период в сравнении с зимним и осенним сезонами года связано с улучшением дренажной функции легких, бронхиальной проходимости, а также газообменной функции легких, которые отмечаются у данной категории больных, вслед-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 388 29.10.2015 12:27:02
Process Black

ствие вдыхания лесного, и лугового, весеннего воздуха зоны умеренного климатического пояса средней полосы России, обладающего бактерицидным, седативным и общеукрепляющим действием.

Весной выявлено, что показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$). Кроме того, установлено, что величина отрицательного прироста общего холестерина летом была значительно больше, чем весной ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,05$) после проведенного санаторно-курортного лечения.

Надо полагать, что отсутствие динамики в изменениях показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного восстановительного лечения в весенний период свидетельствует о том, что в теплое время года гиперхолестеринемия протекает более благоприятно, кроме того, активизируется минералокортикоидная функция надпочечников, существенно уменьшается активность прокоагулянтов и компенсаторно снижается фибринолитическая активность до нормальных показателей в сравнении с холодным временем года.

Также весной выявлено существенное увеличение величины, самочувствия ($P < 0,001$), и напротив, значительное уменьшение уровня настроения ($P < 0,05$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Кроме того, установлено, что уровень отрицательного прироста настроения в весенний период был значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$), осенью ($P < 0,05$) и летом ($P < 0,01$) у данной категории больных после санаторно-курортного лечения. Значительное увеличение величины самочувствия, а также достоверное уменьшение уровня настроения у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК весной свидетельствует о полиморфизме психического и эмоционального фона у данной категории больных после проведенного восстановительного лечения, проявившегося не только в улучшении работоспособности, бодрости, готовности к деятельности, полноте сил, но и вместе с тем, в появлении раздражительности, тревожности, угнетенности, подавленности, пессимистичности, недовольство собой и окружающими, которые наиболее выражены в весенний период по сравнению с другими сезонами года.

Летом установлено существенное уменьшение уровня реакции стойкой активации и реакции повышенной активации, показателя

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 389 29.10.2015 12:27:02
Process Black

неполной адаптации I и II степени и, напротив, значительное увеличение уровня реакции тренировки и реакции стресс, показателя полной адаптации и неполной адаптации III степени у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Следует отметить, что статистически значимых изменений степени нарушения адаптации, а также изменений прироста показателей дезадаптации у данной категории больных в летний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено ($P > 0,05$). Очевидно, санаторно-курортное лечение у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК летом не достигает желаемого результата вследствии значительного уменьшения уровня реакции стойкой активации и реакции повышенной активации и, напротив, существенного увеличения величины реакции тренировки и реакции стресс. Известно, что хороший прогноз от лечения наблюдается при антистрессовых низкоэтажных реакциях без признаков напряженности, а наилучшие результаты выявлены при реакции повышенной активации, высоких уровнях реактивности и, напротив, наиболее тяжелое течение заболевания и плохой прогноз от лечения наблюдается при стрессе, переактивации и высокоэтажных реакциях активации и тренировки.

В летний период показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы не претерпели статистически значимых изменений у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации ($P > 0,05$). Кроме того, установлено отсутствие достоверных изменений прироста показателей величины артериального давления, сердечного выброса и сосудистого сопротивления, а также энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке в летний период в сравнении с другими сезонами года у данной категории больных в результате проведенного восстановительного лечения в санатории. Следует полагать, что у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь протекают благоприятно в летний период, о чем свидетельствует отсутствие отрицательных изменений гемодинамических показателей после проведенного восстановительного лечения. Однако, у данной категории больных летом, хотя не отмечалось улучшения переносимости физических нагрузок, вместе с тем, выявлено незначительное урежение частоты приступов стенокардии после перенесенных физических нагрузок, а также уменьшение количества употребляемого нитроглицерина для их купирования.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 390 29.10.2015 12:27:03
Process Black

Также летом установлено достоверное увеличение показателей жизненной емкости легких и пневмотахометрии ($P < 0,01$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате санаторного лечения.

Кроме того, выявлено, что величина положительного прироста жизненной емкости легких летом была значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой и осенью, а уровень положительного прироста пневмотахометрии в летний период оказался достоверно выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$) у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Вероятно, улучшение показателя вентиляционной способности легких у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного восстановительного лечения в летний период в сравнении с зимним и осенним сезонами года связано не только с воздействием благоприятных климатических и погодных факторов внешней среды в этот сезон года, но и с особенностями вдыхаемого летнего, лесного воздуха курортной зоны Подмосковья, обладающего значительной фитонцидной активностью, вызывающего улучшение дренажной и вентиляционной функции легких.

Летом, выявлено, что показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$). Кроме того, установлено, что величина отрицательного прироста общего холестерина летом была значительно больше, чем весной ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,05$) после проведенного санаторно-курортного лечения.

Вероятно, отсутствие динамики в изменениях показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного восстановительного лечения в весенний и летний периоды свидетельствует о том, что в теплое время года гиперхолестеринемия протекает более благоприятно, кроме того активизируется минералокортикоидная функция надпочечников, существенно уменьшается активность прокоагулянтов и компенсаторно снижается фибринолитическая активность до нормальных показателей в сравнении с холодным временем года. Известно, что уровень холестерина в сыворотке крови больных с заболеваниями сердечнососудистой системы наиболее высок в осенне-зимний период, вместе с тем, у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК могут встречаться случаи снижения его содержания в летний период, чем по-видимому, и объясняется увеличение отрицательного прироста общего

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 391 29.10.2015 12:27:03
Process Black

холестерина летом, в сравнении с весной и осенью после восстановительного лечения у данной категории больных.

Также летом установлено значительное увеличение показателей самочувствия ($P < 0,001$) и настроения ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенного восстановительного лечения в санатории. Кроме того, выявлено, что величина положительного прироста настроения в летний период оказалась существенно выше, чем осенью ($P < 0,05$) после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Надо полагать, что существенное увеличение показателей самочувствия и настроения в летний период после проведенного восстановительного лечения в санатории свидетельствует об улучшении психической и эмоциональной сфер у данной категории больных, выразившихся в улучшении работоспособности, готовности к деятельности, бодрости, полноте сил, а также в уверенности в себе и своих возможностях, жизнерадостности, веселости, оптимистическом взгляде на вещи и светлых надеждах на будущее, которые значительно выражены летом в сравнении с осенним периодом.

Осенью выявлено достоверное уменьшение степени нарушения адаптации ($P < 0,001$), уровня реакции стойкой активации и реакции повышенной активации, показателя неполной адаптации I и II степени и, напротив, значительное увеличение уровня реакции тренировки и показателя полной адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенного санаторно-курортного лечения. Следует отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у данной категории больных в осенний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено ($P > 0,05$). Надо полагать, что восстановительное лечение в условиях санатория у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК проводимое осенью не столь эффективное, несмотря на то, что достоверно уменьшилась величина дезадаптации и увеличился уровень реакции тренировки, вместе с тем, существенно снизились уровни реакции стойкой и повышенной активации, которые свидетельствуют о напряженном течении адаптационных реакций и не вполне благоприятном прогнозе санаторно-курортной реабилитации данной категории больных в осенний период.

Также в осенний период выявлено существенное уменьшение величины систолического ($P < 0,05$), диастолического ($P < 0,01$), среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,05$), отношения УПС/РПС ($P < 0,05$) и величины расходуемой энергии ми-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 392 29.10.2015 12:27:03
Process Black

окарда ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в результате проведенного санаторно-курортного лечения. Кроме того, установлено, что уровень отрицательного прироста удельного периферического сопротивления осенью оказался достоверно выше ($P < 0,05$), чем весной у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Уменьшение показателей всех видов артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК осенью после проведенной санаторно-курортной реабилитации объясняется снижением удельного периферического сосудистого сопротивления, которое значительно ниже, чем в весенний период. Следует полагать, что сердце у данной категории больных осенью работает менее энергично, о чем свидетельствует достоверное снижение величины расходуемой энергии миокарда в этот сезон года, что приводит к ухудшению переносимости физических нагрузок, отсутствию урежения приступов стенокардии, вместе с тем, количество употребляемого нитроглицерина в сутки с целью их купирования значительно уменьшилось после проведенного восстановительного лечения.

Также установлено, что осенью показатели функции внешнего дыхания не претерпели существенных изменений у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения ($P > 0,05$). Кроме того, выявлено отсутствие статистически значимых изменений прироста показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в осенний период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в санатории. По-видимому, отсутствие положительной динамики показателей функции внешнего дыхания у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК после проведенного санаторно-курортного лечения осенью объясняется значительным воздействием на данную категорию больных неблагоприятных климатических и погодных факторов внешней среды, которые свойственны осеннему сезону года зоне умеренного климатического пояса средней полосы России: понижение температуры воздуха, увеличение влажности и количества выпадаемых осадков, уменьшение числа дней солнечного сияния, изменение направления и скорости ветра.

Осенью установлено существенное увеличение уровня общего холестерина ($P < 0,01$), а также величины коэффициента атерогенности ($P < 0,05$) у лиц с СН I ФК и ГБ I–II стадии после проведенного санаторно-курортного лечения. Кроме того, выявлено, что достоверных изменений прироста показателей липидного обмена и протром-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 393 29.10.2015 12:27:04
Process Black

бинового индекса у данной категории больных в осенний период в сравнении с другими сезонами года после санаторно-курортной реабилитации не отмечалось ($P > 0,05$). Значительное увеличение уровня общего холестерина, а также величины коэффициента атерогенности у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК свидетельствует о том, что гиперхолестереинемия, осенью прогрессирует. Вероятно, отсутствие динамических изменений показателей протромбинового индекса в осенний период после проведенного восстановительного лечения, объясняется отсутствием отчетливых сезонных изменений системы фибринолиза у данной категории больных.

Кроме того, осенью установлено статистически значимое увеличение уровня самочувствия ($P < 0,001$) и настроения ($P < 0,05$), а также величины вегетативного индекса Кердо ($P < 0,05$) у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения. Существенных изменений прироста показателей качества жизни, а также величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН I ФК в осенний период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в санатории не выявлено ($P > 0,05$). Очевидно, увеличение уровня самочувствия и настроения, а также величины вегетативного индекса Кердо в осенний период у данной категории больных свидетельствует об улучшении их психоэмоционального и вегетативного статуса после проведенной санаторно-курортной реабилитации, выразившегося в улучшении работоспособности, бодрости, полноте сил, готовности к активной деятельности, а также в уверенности в себе и своих возможностях, жизнерадостности, веселости, оптимистичном взгляде на вещи, происходящих на фоне парасимпатикотонических влияний вегетативной нервной системы.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 394 29.10.2015 12:27:04
Process Black

ГЛАВА 13.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ С ГБ I И II СТАДИИ И ИБС: СН II ФК ДО И ПОСЛЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА

13.1. Функциональное состояние адаптационных процессов у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года

Степень нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлена на рис. 9.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 395 29.10.2015 12:27:04
Process Black

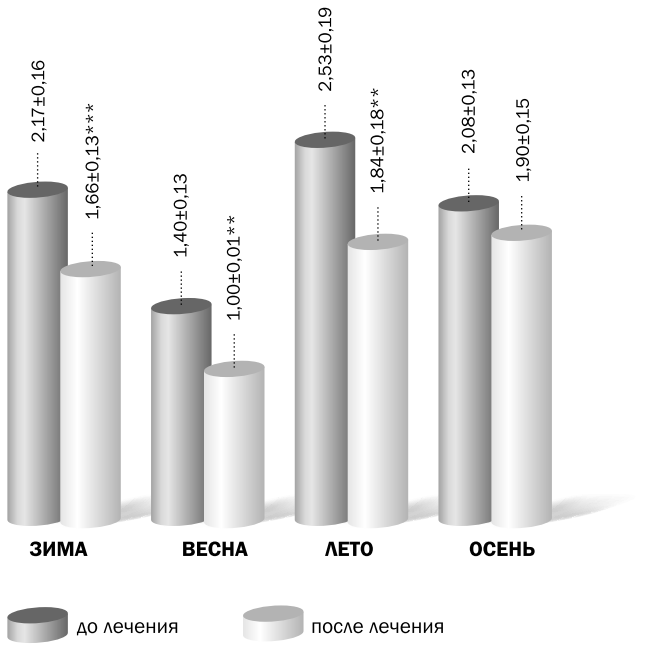


Рис. 9. Степень нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m). Обозначения: как на рис. 1

Как видно из рис. 9 степень нарушения адаптации в зимний $P < 0,001$, весенний ($P < 0,05$) и летний ($P < 0,01$) периоды у данной категории больных значительно уменьшалась ($P < 0,001$) в результате проведенного санаторно-курортного лечения, а осенью не претерпела существенных изменений ($P > 0,05$).

Прирост показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 28.

Как видно из табл. 28 достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года не выявлено ($P > 0,05$).

При анализе динамики типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 396 29.10.2015 12:27:04
Process Black

Таблица 28.
Прирост показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Степень нарушения адаптации, ед.	-0,52 ± 0,14	-0,40 ± 0,13	-0,68 ± 0,20	-0,18 ± 0,15

после лечения зимой (рис. 10) выявлено, что уровень реакции тренировки в результате проведенного лечения увеличился с 24,0% до 55,3%, а уровни реакции стойкой активации, повышенной активации и реакции стресс уменьшились соотвественно с 44,6% до 31,2% и с 3,6% до 0%.

Анализируя динамику типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения весной выявлено, что уровень реакции тренировки в результате проведенного лечения увеличился с 59,6% до 99,8%, а уровень реакции стойкой активации уменьшился с 40,4% до 0,2%. Следует отметить, что реакции повышенной активации и реакции стресс не было выявлено у данной категории больных до и после лечения в весенний период.

При анализе динамики типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения летом, установлено, что уровни реакции тренировки и реакции стойкой активации в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации увеличились соответственно с 15,3% до 37,0% и с 26,4% до 42,4%, а уровни реакции повышенной активации и реакции стресс уменьшились соответственно с 52,8% до 20,6% и с 5,5% до 0%.

Анализируя динамику типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения осенью (рис. 10) установлено, что уровни реакции тренировки и реакции стресс в результате санаторного лечения увеличились соответственно с 33,0% до 46,4% и с 2,6% до 7,6%, а уровни реакции стойкой активации и реакции повышенной активации уменьшились соответственно с 33,8% до 30,7% и с 30,6% до 15,3%.

При анализе динамики общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения зимой (рис. 11) выявлено, что показатель полной адаптации увели-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 397 29.10.2015 12:27:05
Process Black

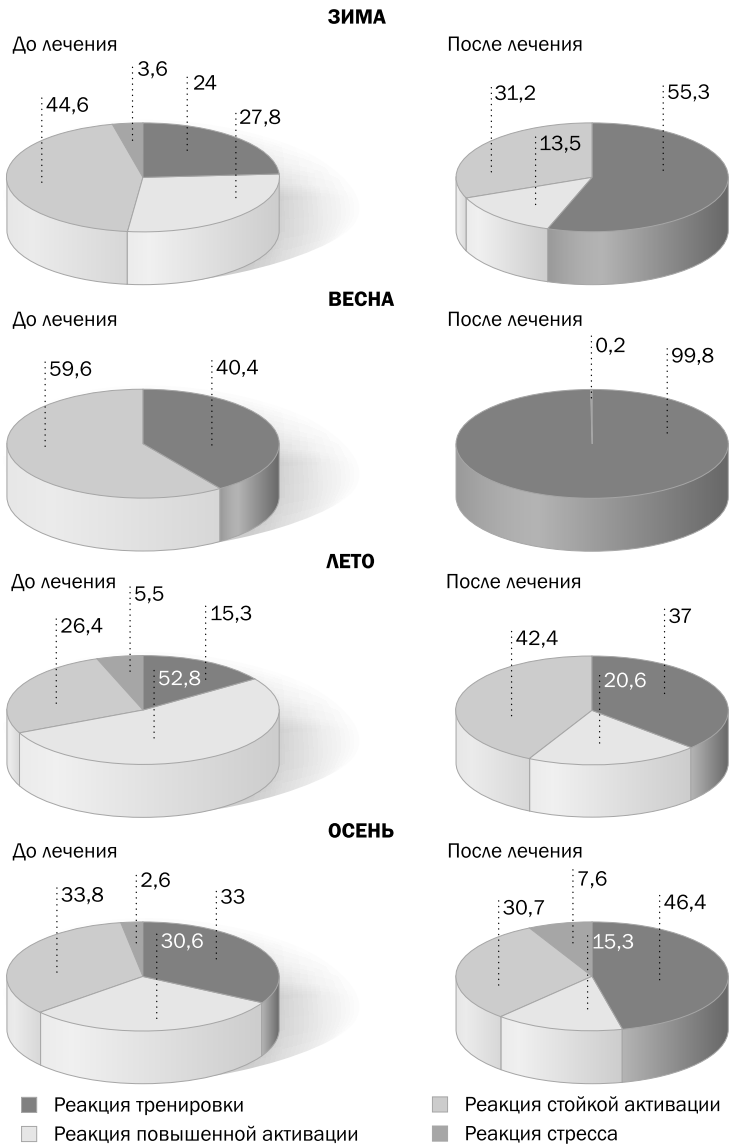


Рис. 10. Динамика типов неспецифических адаптационных реакций (по Гаркави Л.Х.) у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (%)

чился с 24,1% до 55,2% в результате проведенного лечения, а показатели неполной адаптации I, II и III степени уменьшились соответственно с 44,8% до 31,0%, с 27,6% до 13,8% и с 3,5% до 0%.

При изучении динамики общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения весной выявлено, что показатель полной адаптации в результате проведенного санаторного лечения увеличился с 60,0% до 100,0%, а показатель неполной адаптации I степени уменьшился с 40,0% до 0%.

При этом, показателей неполной адаптации II и III степени у данной категории больных в весенний период до и после лечения выявлено не было. Анализируя динамику общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения летом установлено, что показатели полной адаптации и неполной адаптации I степени в результате проведенной санаторной реабилитации увеличились соответственно с 15,8% до 36,8% и с 26,3% до 42,1%, а показатели неполной адаптации II и III степени уменьшились соответственно с 52,6% до 21,1% и с 5,3% до 0%.

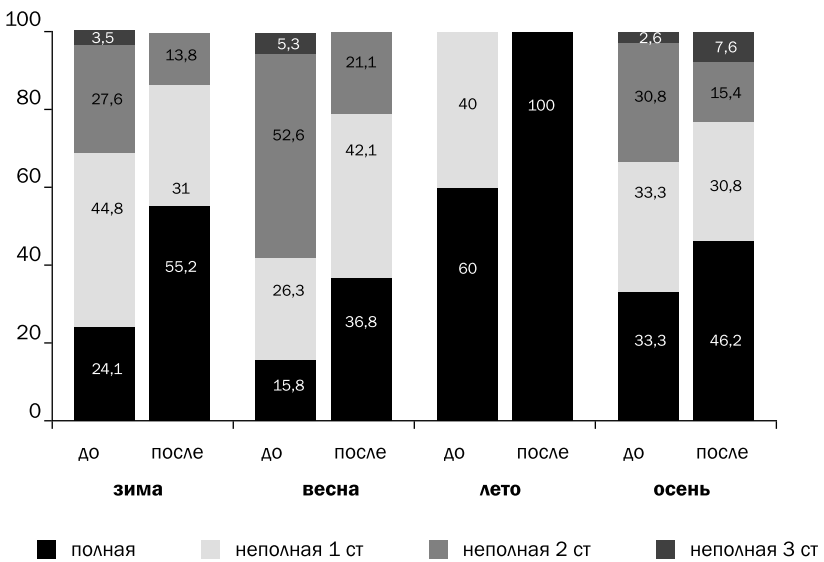


Рис. 11. Динамика общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (%)

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 399 29.10.2015 12:27:06
Process Black

Изучая динамику общей оценки адаптации (по Клячкину Л.М.) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения осенью (рис. 19) установлено, что показатели полной адаптации и неполной адаптации III степени в результате санаторной реабилитации увеличились соответственно с 33,3% до 46,2% и с 2,6% до 7,6%, а показатели неполной адаптации I и II степени соответственно уменьшились с 33,3% до 30,8% и с 30,8% до 15,4%.

Итак, при анализе функционального состояния степени нарушения адаптации, показателей неспецифической адаптационной реакции и общей оценки адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно уменьшилась степень нарушения адаптации ($P < 0,001$), уровень реакции стойкой активации на 13,4%, повышенной активации на 14,3% и реакции стресс на 3,6%, показатель неполной адаптации I степени на 13,8%, II степени на 13,8% и III степени на 3,5% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 31,3%, показатель полной адаптации на 31,1% у данной категории больных в результате санаторно-курортного лечения.

Весной значительно уменьшилась степень нарушения адаптации ($P < 0,01$), уровень реакции стойкой активации на 40,2%, показатель неполной адаптации I степени на 40,0% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 40,2%, показатель полной адаптации на 40,0% у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторной реабилитации.

Летом существенно уменьшилась степень нарушения адаптации ($P < 0,01$), уровень реакции повышенной активации на 32,2% и реакции стресс на 5,5%, показатель неполной адаптации II степени на 31,5% и III степени на 5,3% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 21,7% и реакции стойкой активации на 16,0%, показатель полной адаптации на 21,0% и неполной адаптации I степени на 15,8% у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного санаторного лечения.

Осенью статистически значимо уменьшился уровень реакции стойкой активации на 31,0% и реакции повышенной активации на 15,3%, показатель неполной адаптации I степени на 2,5% и II степени на 15,4% и, напротив, увеличился уровень реакции тренировки на 13,4%, и реакции стресс на 5,0%, показатель полной адаптации на 12,9% и неполной адаптации III степени (по Клячкину Л.М.) на 5,0% у данной категории больных в результате санаторно-курортной реабилитации.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 400 29.10.2015 12:27:06
Process Black

13.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года

13.2.1. Величина артериального давления

Величины артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены на рис. 12.

Как видно из рисунка 12 величины систолического артериального давления весной и осенью ($P < 0,05$), диастолического артериального давления зимой ($P < 0,01$) и весной ($P < 0,05$), а также среднего гемодинамического артериального давления зимой, осенью ($P < 0,05$) и весной ($P < 0,01$) после проведенного лечения оказались значительно ниже, чем до санаторно-курортной реабилитации. При этом, показатели систолического артериального давления зимой, а также диастолического артериального давления осенью у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения существенно не изменились ($P > 0,05$).

Анализируя величины артериального давления у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения летом выявлено, что показатели систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления не претерпели статистически значимых изменений ($P > 0,05$).

Прирост показателей АД у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года представлен в табл. 29.

Таблица 29.

Прирост показателей АД у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
САД, мм рт. ст.	-5,2 ± 5,1	-6,0 ± 2,1	-5,6 ± 4,0	-7,4 ± 3,2
ДАД, мм рт. ст.	-6,7 ± 2,1	-3,0 ± 1,4	-2,6 ± 0,9	-2,2 ± 1,6
	p1,3<0,05			
СРАД, мм рт. ст.	-6,2 ± 2,8	-4,0 ± 1,0	-2,2 ± 2,3	-3,9 ± 1,9

Обозначения: как в табл. 5.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 401 29.10.2015 12:27:07
Process Black

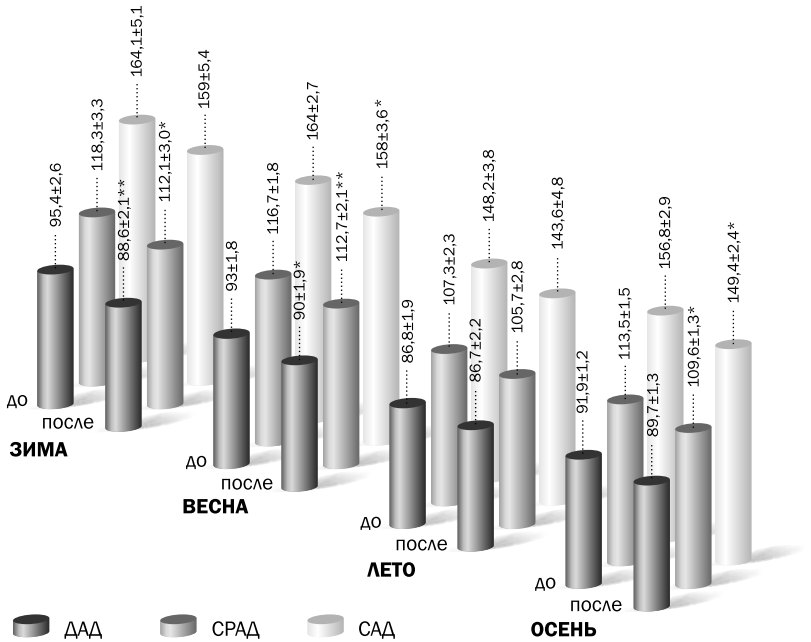


Рис. 12. Величина АД у лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН IIФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m). Обозначения: как на рис. 1

Как видно из табл. 29 величина отрицательного прироста диастолического артериального давления зимой была значительно больше ($P < 0,05$), чем летом, причем, показатели отрицательного прироста ДАД в другие сезоны года не имели существенных различий между собой ($P > 0,05$). Других достоверных изменений прироста показателей артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторно-курортной реабилитации не выявлено ($P > 0,05$).

13.2.2. Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления

Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 30.

Как видно из табл. 30 показатели, характеризующие состояние сердечного выброса и сосудистого сопротивления: число сердечных сокращений, ударный и минутный объемы, сердечный индекс, удельное периферическое сопротивление, отношение УПС/РПС, объемная скорость выброса у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК зимой, летом и осенью достоверно не изменились в результате проведенного санаторно-курортного лечения (P > 0,05).

Весной величина сердечного индекса в результате проведенной санаторной реабилитации достоверно увеличилась (P < 0,05), а показатели удельного периферического сопротивления и объемной скорости выброса, напротив, существенно снизились (P < 0,001). При этом, другие показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления у данной категории больных до и после лечения весной не претерпели значимых различий (P > 0,05).

Таблица 30.

Показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления с лиц с ГБ I–II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС, ударов в мин	67,00 ± 2,0	66,0 ± 2,0	63,0 ± 2,0	63,0 ± 2,0
УО, мл	50,05 ± 2,64	51,90 ± 2,73	55,16 ± 2,17	61,14 ± 3,49
МО, мл	3,34 ± 0,19	3,42 ± 0,22	3,54 ± 0,22	3,89 ± 0,26
СИ, л/мин/м^2	1,75 ± 0,11	1,80 ± 0,12	1,77 ± 0,11	1,78 ± 0,18*
УПС, дин·сек·см$^{-5}$/м^2	5863,48 ± 402,53	5473,30 ± 326,63	5948,33 ± 853,33	4809,50 ± 216,33*
УПС/РПС, %	133,48 ± 4,36	126,89 ± 3,78	120,18 ± 1,56	122,80 ± 2,67
ОСВ, мл/сек	189,28 ± 10,62	191,74 ± 10,83	212,00 ± 7,35	192,00 ± 11,93***
	лето		**осень**	
ЧСС, ударов в мин	74,0 ± 4,0	69,0 ± 3,0	67,0 ± 2,0	66,0 ± 2,0
УО, мл	52,81 ± 2,52	54,96 ± 3,73	52,69 ± 1,48	53,76 ± 1,38
МО, мл	3,85 ± 0,26	3,70 ± 0,26	3,42 ± 0,12	3,46 ± 0,11
СИ, л/мин/м^2	2,09 ± 0,17	2,16 ± 0,19	1,80 ± 0,07	1,82 ± 0,06
УПС, дин·сек·см$^{-5}$/м^2	4464,29 ± 324,49	4319,80 ± 328,43	5298,58 ± 199,57	5011,09 ± 182,85
УПС/РПС, %	118,97 ± 3,24	119,84 ± 4,24	125,63 ± 1,75	120,92 ± 1,72
ОСВ, мл/сек	198,82 ± 10,43	211,73 ± 12,96	197,63 ± 5,86	207,54 ± 10,45

Обозначения: как в табл. 6.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 403 29.10.2015 12:27:08
Process Black

Прирост показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года представлен в табл. 31.

Таблица 31.

Прирост показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ЧСС, ударов в мин	-1,3 ± 1,5	2,1 ± 0,8	-5,6 ± 2,7	-1,0 ± 1,7
	p2,3<0,05			
УО, мл.	1,9 ± 1,6	6,0 ± 4,1	1,6 ± 3,8	1,0 ± 1,5
МО, л/мин	0,08 ± 0,14	0,35 ± 0,22	-0,21 ± 0,30	0,05 ± 0,10
СИ, л/мин/м^2	0,05 ± 0,06	0,23 ± 0,09	0,04 ± 0,201	-0,01 ± 0,05
УПС, дин х сек х см$^{-5}$/м^2	-443,2 ± 33,7	-1005,0 ± 33,5	-61,8 ± 47,9	-142,5 ± 52,3
УПС/РПС, %	-6,7 ± 4,1	-5,3 ± 2,4	0,9 ± 2,8	-4,2 ± 2,3
ОСВ, мл/сек	4,9 ± 6,4	24,0 ± 3,1	16,9 ± 17,3	8,9 ± 10,6

Обозначения: как в табл. 5.

Как видно из табл. 31 величина отрицательного прироста сердечных сокращений летом была значительно больше (P < 0,05), чем весной, причем показатели отрицательного прироста ЧСС в другие сезоны года не претерпели существенных изменений (P > 0,05).

Других достоверных изменений прироста показателей сердечного выброса и сосудистого сопротивления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторного лечения в различные сезоны года не выявлено (P > 0,05).

13.2.3. Энергетика миокарда и конечное диастолическое давление в левом желудочке

Показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 32.

Как видно из табл. 32 показатели энергетики миокарда: работа, мощность, расходуемая энергия и конечного диастолического давления в левом желудочке у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторного лечения в зимний, летний и осенний периоды достоверных изменений не претерпели (P > 0,05).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 404 29.10.2015 12:27:08
Process Black

Таблица 32.

Показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
А, усл. ед.	3,87 ± 0,24	3,87 ± 0,29	4,43 ± 0,11	4,18 ± 0,37**
N, Вт	2,93 ± 0,16	2,87 ± 0,18	3,21 ± 0,08	2,95 ± 0,13***
РЭ, усл. ед.	15,28 ± 0,51	14,99 ± 0,46	15,23 ± 0,27	15,70 ± 0,49
КДДЛЖ, мм рт. ст.	12,37 ± 0,39 11,95 ± 0,42		10,15 ± 0,24 10,00 ± 0,36	
	лето		осень	
А, усл. ед.	4,11 ± 0,32	4,21 ± 0,32	1,88 ± 0,15	3,79 ± 0,13
N, Вт	2,82 ± 0,15	3,02 ± 0,20	3,00 ± 0,10	2,90 ± 0,08
РЭ, усл. ед.	14,35 ± 0,31	14,49 ± 0,46	15,07 ± 0,20	14,55 ± 0,18
КДДЛЖ, мм рт. ст.	11,71 ± 0,40	11,63 ± 0,50	11,80 ± 0,40	11,48 ± 0,41

Обозначения: как в табл. 6.

Весной уровни работы ($P < 0,01$) и мощности ($P < 0,001$) у данной категории больных после лечения оказались достоверно ниже, чем до санаторно-курортной реабилитации. При этом, другие показатели энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения весной не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$).

Прирост показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года представлен в табл. 33.

Как видно из табл. 33 показатель положительного прироста работы миокарда весной был значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой и осенью. Следует отметить, что величины положительного прироста работы миокарда в другие сезоны года не имели достоверных различий между собой ($P > 0,05$). Величина отрицательного прироста расходуемой энергии весной оказалась существенно выше ($P < 0,05$), чем летом, причем показатели отрицательного прироста расходуемой энергии в другие сезоны года не претерпели статистически значимых изменений ($P > 0,05$). Достоверных изменений прироста мощности миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторной реабилитации в различные сезоны года не выявлено ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 405 29.10.2015 12:27:08
Process Black

Таблица 33.

Прирост показателей энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
A, усл. Ед.	-0,8 ± 0,16	0,60 ± 0,13	0,02 ± 0,40	-0,46 ± 0,14
	p1,2<0,05	p2,4<0,05		
N, Вт	-0,06 ± 0,12	0,23 ± 0,01	0,26 ± 0,25	-0,10 ± 0,11
РЭ, усл. ед.	-0,4 ± 0,7	-1,4 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	-0,5 ± 0,3
		p2,3<0,05		
КДДЛЖ, мм рт. ст.	-0,5 ± 0,5	-0,9 ± 0,4	-0,6 ± 0,7	-0,3 ± 0,3

Обозначения: как в табл. 5.

Итак, при анализе функционального состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно уменьшилась величина диастолического ($P < 0,01$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,05$) у данной категории больных в результате проведенного лечения.

Весной значительно уменьшилась величина систолического ($P < 0,05$), диастолического ($P < 0,05$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,01$), а также показатели удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$), объемной скорости выброса ($P < 0,001$), работы ($P < 0,01$) и мощности миокарда ($P < 0,001$) и напротив, увеличилась величина систолического индекса ($P < 0,05$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведения санаторно-курортной реабилитации.

Летом показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы не претерпели статистически значимых изменений у данной категории больных после проведенного санаторного лечения.

Осенью существенно уменьшилась величина систолического ($P < 0,05$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенного санаторно-курортного лечения.

Анализ прироста показателей артериального давления, сердечного выброса и сосудистого сопротивления, энергетики миокарда и

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 406 29.10.2015 12:27:08
Process Black

конечного диастолического артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года показывает, что величина отрицательного прироста диастолического артериального давления зимой была значительно больше ($P < 0,05$), чем летом; показатель отрицательного прироста числа сердечных сокращений летом оказался значительно больше ($P < 0,05$), чем весной; уровень положительного прироста работы миокарда весной был значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой и осенью, а величина отрицательного прироста расходуемой энергии весной оказалась существенно выше ($P < 0,05$), чем летом.

13.3. Функциональное состояние легочной вентиляции у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года

Показатели легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 34.

Как видно из табл. 34 показатели легочной вентиляции: ЖЕЛ, ПТМ, ЖЕЛ/ДЖЕЛ, ПТМ/ЖЕЛ у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторно-курортной реабилитации зимой существенных изменений не претерпели ($P > 0,05$). При изучении показателей легочной вентиляции у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения весной, летом и осенью установлено, что величины жизненной емкости легких весной ($P < 0,05$) и летом ($P < 0,01$), показатели пневмотахометрии весной, летом ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,05$), а также отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ и ПТМ/ЖЕЛ в весенний период ($P < 0,05$) после курортного лечения стали выше, чем до него.

Весной значительно увеличилась величина жизненной емкости легких ($P < 0,05$), уровень пневмотахометрии ($P < 0,01$), показатели отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ ($P < 0,05$) и ПТМ/ЖЕЛ ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного лечения.

Летом достоверно возросли показатели ЖЕЛ и ПТМ ($P < 0,01$), у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенного санаторно-курортного лечения.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 407 29.10.2015 12:27:09
Process Black

Таблица 34.

Показатели легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ, мл	3133,45 ± 136,75	3157,93 ± 124,33	2130,00 ± 73,50	2552,00 ± 65,47*
ПТМ, л/сек	3,30 ± 0,13	3,37 ± 0,12	2,88 ± 0,08	3,00 ± 0,09**
ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	101,93 ± 3,36	99,91 ± 5,13	75,80 ± 2,52	82,40 ± 4,34*
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	1,07 ± 0,02	1,08 ± 0,02	1,15 ± 0,03	1,18 ± 0,02*
	лето		осень	
ЖЕЛ, мл	3117,90 ± 158,34	3438,95 ± 136,12**	2853,46 ± 80,81	2984,10 ± 77,96
ПТМ, л/сек	3,30 ± 0,15	3,63 ± 0,13**	3,00 ± 0,07	3,15 ± 0,08*
ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	103,42 ± 5,10	111,68 ± 4,24	92,80 ± 2,64	98,21 ± 2,85
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	1,07 ± 0,02	1,05 ± 0,02	1,04 ± 0,03	1,06 ± 0,01

Обозначения: как в табл. 6.

Таблица 35.

Прирост показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ЖЕЛ, мл	24,5 ± 8,1	122,0 ± 42,4	321,1 ± 86,1	130,6 ± 67,2
	p1,3<0,05			
ПТМ, л/сек	0,07 ± 0,10	0,12 ± 0,03	0,33 ± 0,11	0,15 ± 0,07
ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	-2,0 ± 4,4	6,6 ± 2,6	8,3 ± 4,1	5,4 ± 3,5
ПТМ/ЖЕЛ, усл.ед.	0,01 ± 0,02	0,3 ± 0,01	-0,1 ± 0,02	0,02 ± 0,03
		p2,3<0,05		

Обозначения: как в табл. 5.

Осенью существенно увеличилась величина пневмотахометрии ($P < 0,05$) у данной категории больных после проведенной санаторной реабилитации.

Анализ прироста показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (табл. 35) показывает, что величина положительного прироста жизненной емкости лег-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 408 29.10.2015 12:27:09
Process Black

ких летом была значительно больше ($P < 0,05$), чем зимой, а уровень положительного прироста отношения ПТМ/ЖЕЛ весной оказался достоверно выше ($P < 0,05$), чем летом.

13.4. Функциональное состояние липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года

Показатели липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 36.

Как видно из табл. 36, уровни общего и α-холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, а также величины протромбинового индекса в результате проведенного лечения у больных ГБ

Таблица 36.

Показатели липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХС, ммоль/л	6,57 ± 0,19	6,79 ± 0,34	7,30 ± 0,35	6,64 ± 0,20
α-ЛП, ммоль/л	1,77 ± 0,10	1,75 ± 0,08	1,93 ± 0,12	1,79 ± 0,12
ТГ, ммоль/л	1,65 ± 0,11	1,71 ± 0,20	1,68 ± 0,18	1,92 ± 0,23
КА, ед	2,95 ± 0,23	3,05 ± 0,23	2,98 ± 0,33	2,90 ± 0,26
ПТИ, %	84,76 ± 1,46	84,90 ± 1,18	90,80 ± 3,65	85,80 ± 4,25
	лето		осень	
ХС, ммоль/л	5,99 ± 0,24	6,17 ± 0,20	6,41 ± 0,26	6,66 ± 0,29
α-ЛП, ммоль/л	1,77 ± 0,10	1,60 ± 0,09	1,73 ± 0,08	1,69 ± 0,07
ТГ, ммоль/л	1,81 ± 0,24	1,51 ± 0,14	1,73 ± 0,14	1,58 ± 0,16
КА, ед	2,95 ± 0,24	2,96 ± 0,18	2,79 ± 0,18	3,08 ± 0,17*
ПТИ, %	83,37 ± 1,34	87,42 ± 2,13*	82,64 ± 1,19	86,85 ± 1,26**

Обозначения как в табл. 6.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 409 29.10.2015 12:27:09
Process Black

I–II стадии и СН II ФК зимой и весной достоверно не изменились (P > 0,05).

При изучении показателей липидного обмена и протромбинового индекса у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения летом и осенью установлено, что величины коэффициента атерогенности осенью (P < 0,05) и протромбинового индекса осенью (P < 0,01) и летом (P < 0,05) после проведенного лечения стали значительно выше, чем до санаторно-курортного лечения.

При этом, другие показатели липидного обмена у данной категории больных до и после санаторно-курортной реабилитации в *летний* и *осенний* периоды существенных изменений не претерпели (P > 0,05).

Прирост показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 37.

Как видно из табл. 37 статистически значимых изменений прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года не отмечалось (P > 0,05).

Итак, при анализе функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что *зимой* и *весной* показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации не претерпели существенных изменений (P > 0,05) *Летом* достоверно увеличилась величина протромбинового индекса (P < 0,05) в результате проведенного

Таблица 37.

Прирост показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
ХС, ммоль/л	0,2 ± 0,3	-0,7 ± 0,5	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,2
α-ЛП, ммоль/л	-0,01 ± 0,10	-0,14 ± 0,15	-0,17 ± 0,16	-0,05 ± 0,09
ТГ, ммоль/л	0,05 ± 0,23	0,24 ± 0,31	-0,30 ± 0,24	-0,14 ± 0,19
КА, ед	0,10 ± 0,19	-0,08 ± 0,22	0,02 ± 0,12	0,29 ± 0,12
ПТИ, %	0,1 ± 1,6	-5,0 ± 5,0	4,1 ± 1,8	4,2 ± 1,2

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 410 29.10.2015 12:27:10
Process Black

лечения у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК, но уровень данного показателя не вышел за пределы физиологической нормы.

Осенью существенно возросли величины коэффициента атерогенности ($P < 0,05$) и протромбинового индекса ($P < 0,05$), уровень которого не выходил за пределы физиологической нормы у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации.

Анализ прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года показывает, что статистически значимых изменений прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных в различные сезоны года не отмечалось ($P > 0,05$).

13.5. Динамика изменений показателей «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I и II стадии и ИБС: СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года

Показатели качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлены в табл. 38.

Как видно из табл. 38 уровень самочувствия в результате проведенного лечения значительно увеличился ($P < 0,001$) у данной категории больных в зимний и осенний периоды, при этом, другие показатели, характеризующие качество жизни и состояние вегетативной нервной системы у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторно-курортной реабилитации зимой и осенью существенно не изменились ($P > 0,05$). При изучении показателей качества жизни и вегетативного индекса пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения весной и летом установлено, что уровни самочувствия, активности и настроения у данной категории больных после проведенного лечения оказались значительно выше ($P < 0,001$), чем до лечения. Вместе с тем, статистически значимых изменений величины вегетативного индекса Кердо у лиц с ГБ I–II стадии и СН

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 411 29.10.2015 12:27:10
Process Black

Таблица 38.

Показатели «качества жизни» и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года (M ± m)

Показатели	зима		весна	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Самочувствие, ед.	0,41 ± 0,12	1,45 ± 0,15***	0,40 ± 0,21	2,00 ± 0,00***
Активность, ед.	0,48 ± 0,15	0,62 ± 0,9	0,01 ± 0,01	1,20 ± 0,11***
Настроение, ед.	1,97 ± 0,15	1,17 ± 0,14	0,60 ± 0,13	1,80 ± 0,11***
ВИ, ед.	-0,37 ± 0,04	-0,36 ± 0,04	-0,58 ± 0,10	-0,48 ± 0,08
	лето		осень	
Самочувствие, ед.	0,47 ± 0,14	1,84 ± 0,09***	0,59 ± 0,12	1,41 ± 0,12***
Активность, ед.	0,42 ± 0,16	1,11 ± 0,11***	0,51 ± 0,13	0,56 ± 0,11
Настроение, ед.	0,79 ± 0,20	1,79 ± 0,10***	1,00 ± 0,13	1,00 ± 0,12
ВИ, ед.	-0,22 ± 0,06	-0,26 ± 0,05	-0,42 ± 0,05	-0,42 ± 0,04

Обозначения: как в табл. 6.

II ФК до и после лечения в летний и весенний периоды выявлено не было (P > 0,05).

Прирост показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года представлен в табл. 39.

Таблица 39.

Прирост показателей «качества жизни» и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года (M ± m)

Показатель	Сезон года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Самочувствие, ед.	1,3 ± 0,17	1,60 ± 0,21	1,37 ± 0,16	0,82 ± 0,13
	p1,2<0,05 p2,4<0,01 p3,4<0,05			
Активность, ед.	0,14 ± 0,17	1,20 ± 0,11	0,68 ± 0,15	0,05 ± 0,12
	P1,2<0,001 p1,3<0,05 p2,3<0,05 p2,4<0,001 p3,4<0,01			
Настроение, ед.	0,21 ± 0,1	1,20 ± 0,20	1,00 ± 0,19	0,1 ± 0,02
	P1,2<0,01 p1,3<0,05 p2,4<0,001 p3,4<0,01			
ВИ, ед.	-0,07 ± 0,05	0,01 ± 0,01	0,05 ± 0,12	-0,08 ± 0,06

Обозначения: как в табл. 5.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 412 29.10.2015 12:27:10
Process Black

Как видно из табл. 39 уровень положительного прироста самочувствия весной оказался значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$),а летом больше ($P < 0,05$), чем осенью.

Величина положительного прироста активности весной была достоверно выше, чем зимой ($P < 0,001$), летом ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,001$); а летом — выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$). Показатель положительного прироста настроения весной оказался существенно выше, чем зимой ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,001$), а летом — выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$). Статистически значимых изменений прироста показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в другие сезоны года не отмечалось ($P > 0,05$).

Итак, при анализе функционального состояния показателей качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно увеличился уровень самочувствия ($P < 0,001$) в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных.

Весной существенно возросли величины самочувствия, активности и настроения ($P < 0,001$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторной реабилитации.

Летом значительно увеличились показатели самочувствия, настроения и активности ($P < 0,001$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенного лечения.

Осенью статистически значимо увеличился уровень самочувствия ($P < 0,001$) у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения.

Как видно из табл. 39 уровень положительного прироста активности весной была достоверно выше, чем зимой ($P < 0,001$), летом ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,001$); а летом — выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$). Показатель положительного прироста настроения весной оказался существенно выше, чем зимой ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,001$), а летом — выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$). Статистически значимых изменений прироста показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после лечения в другие сезоны года не отмечалось ($P > 0,05$).

Итак, при анализе функционального состояния показателей качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 413 29.10.2015 12:27:11
Process Black

ФК до и после лечения в различные сезоны года установлено, что зимой достоверно увеличился уровень самочувствия ($P < 0,001$) в результате проведенного санаторно-курортного лечения у данной категории больных.

Весной существенно возросли величины самочувствия, активности и настроения ($P < 0,001$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторной реабилитации.

Летом значительно увеличились показатели самочувствия, настроения и активности ($P < 0,001$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенного лечения.

Осенью статистически значимо увеличился уровень самочувствия ($P < 0,001$) у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения.

Анализ прироста показателей качества жизни и величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в различные сезоны года показывает, что уровень положительного прироста самочувствия весной был значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$), а летом больше ($P < 0,05$), чем осенью; величина положительного прироста активности весной оказалась достоверно выше, чем зимой ($P < 0,001$), летом ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,001$), а летом выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$); показатель положительного прироста настроения весной был существенно выше, чем зимой ($P < 0,01$) и осенью ($P < 0,001$), а летом выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$).

Таким образом при анализе функционального состояния адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и протромбинового индекса, показателей качества жизни и вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года установлено в зимний период достоверное уменьшение степени нарушения адаптации ($P < 0,001$), уровня реакции стойкой активации, повышенной активации и реакции стресс, а также показателей неполной адаптации I, II и III степени и, напротив, существенное увеличение уровня реакции тренировки и показателя полной адаптации зимой у данной категории больных в результате санаторно-курортного лечения. Следует отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в зимний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено ($P > 0,05$).

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 414 29.10.2015 12:27:11
Process Black

Надо полагать, несмотря на то, что санаторно-курортная реабилитация у данной категории больных зимой существенно уменьшила величину дезадаптации и реакцию стресс, вместе с тем, значительно ухудшила оптимизацию процессов адаптации за счет перехода их из гармоничных адаптационных реакций в напряженные, выразившееся в достоверном снижении реакций стойкой и повышенной активации, а также в существенном увеличении уровня реакции тренировки. Все это свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой санаторно-курортной реабилитации у данной категории больных в зимнем периоде.

Также выявлено достоверное уменьшение величины диастолического ($P < 0,01$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,05$) зимой у данной категории больных в результате проведенного восстановительного лечения в санатории. Кроме того, установлено, что величина отрицательного прироста диастолического артериального давления в зимний период была значительно больше ($P < 0,05$), чем летом у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после санаторно-курортной реабилитации. Снижение показателей диастолического и среднего гемодинамического артериального давления у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК в *зимний* период после проведенного санаторно-курортного лечения объясняется, по-видимому, у части наблюдаемых больных снижением удельного периферического сосудистого сопротивления, а у другой части исследуемых пациентов уменьшением величины сердечного индекса.

Следует отметить, что несмотря на то, что у данной категории больных несколько уменьшилось количество употребляемого нитроглицерина для купирования приступов стенокардии после проведенного восстановительного лечения, переносимость физических нагрузок не увеличилась, приступы стенокардии не стали реже, что свидетельствует о незначительной клинической эффективности проводимой санаторно-курортной реабилитации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК *зимой* в сравнении с другими сезонами года.

Также установлено, что *зимой* показатели функции внешнего дыхания не претерпели существенных изменений у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения ($P > 0,05$). Кроме того, выявлено отсутствие статистически значимых изменений прироста показателей легочной вентиляции у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в *зимний* период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лече-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 415 29.10.2015 12:27:11
Process Black

ния в санатории. Отсутствие положительной динамики показателей функции внешнего дыхания у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного санаторно-курортного лечения *зимой* объясняется, по-видимому, существенным воздействием на данную категорию больных климатических особенностей зоны средней полосы России и контрастности большинства метеорологических элементов, приводящих к неустойчивой погоде, усугубляющей течение болезни, вызывающей нежелательные сдвиги в функциональном состоянии внутренних органов и систем организма.

Установлено, что *зимой* показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения не претерпели существенных изменений ($P > 0,05$). Кроме того, выявлено, что достоверных изменений прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в *зимний* период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в санатории не отмечалось ($P > 0,05$). Следует полагать, что отсутствие изменений в динамике показателей липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных *зимой* после проведенной санаторно-курортной реабилитации объясняется отсутствием прогрессирования гипертонической болезнью I–II стадии в сочетании с ишемической болезни сердца: СН II ФК в *зимний* сезон года, так как известно, что в *осенние* месяцы увеличивается уровень холестерина в сыворотке крови, повышается активность прокоагулянтов и компенсаторно усиливается фибринолиз, приводящие к обострению сердечно-сосудистых заболеваний, а *зимой* увеличивается уровень β-липопротеидов и ослабевает фибринолитическая активность, которые способствуют более благоприятному течению данной формы ГБ I–II стадии в сочетании с ИБС: СН II ФК.

Также установлено достоверное увеличение уровня самочувствия ($P < 0,001$) зимой в результате проведенного санаторного лечения у данной категории больных. Кроме того, выявлено, что статистически значимых изменений прироста показателей качества жизни, а также величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в зимний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено после проведенного восстановительного лечения в санатории ($P > 0,05$). Значительное увеличение уровня самочувствия свидетельствует, о некотором улучшении психосоматического со-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 416 29.10.2015 12:27:12
Process Black

стояния данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации в зимний период, выразившегося в улучшении работоспособности, бодрости, прекрасном самочувствии, полноте сил, готовности к деятельности.

Весной выявлено значительное уменьшение степени нарушения адаптации ($P < 0,01$), уровня реакции стойкой активации, показателя неполной адаптации I степени и, напротив, достоверное увеличение уровня реакции тренировки, показателя полной адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Следует отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у данной категории больных в *весенний* период в сравнении с другими сезонами года не выявлено ($P > 0,05$). Известно, что клиническое течение и прогноз различных заболеваний коррелирует с адаптационными реакциями организма. В прогностическом отношении наиболее благоприятным является развитие и длительное поддержание реакции активации, предшествующей обычно выздоровлению. Следует полагать, несмотря на то, что у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК весной, существенно уменьшается величина дезадаптации, вместе с тем, несколько ухудшается оптимизация процессов адаптации, в основном, за счет уменьшения уровня реакции стойкой активации и увеличения величины реакции тренировки, то есть переводит адаптационные реакции гармоничного характера в более напряженные, характеризующиеся некоторым угнетением активности желез внутренней секреции, а также повышением секреции АКТГ, глюкокортикоидов, преобладанием процессов катаболизма и большими энерготратами. Все это влияет на эффективность санаторно-курортного лечения данной категории больных в весенний сезон года.

Также в весенний период выявлено значительное уменьшение величины систолического ($P < 0,05$), диастолического ($P < 0,05$), среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,01$), показателей удельного периферического сопротивления ($P < 0,05$), объемной скорости выброса ($P < 0,001$), работы ($P < 0,01$) и мощности миокарда ($P < 0,001$), и напротив, установлено достоверное увеличение величины сердечного индекса ($P < 0,05$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации.

Кроме того, выявлено, что показатели положительного прироста работы миокарда в *весенний* период оказались значительно боль-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 417 29.10.2015 12:27:12
Process Black

ше (P < 0,05), чем *зимой* и *осенью*, а величина отрицательного прироста расходуемой энергии *весной* была существенно выше (P < 0,05), чем в *летний* период у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения. Снижение всех показателей артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК *весной* после проведенного восстановительного лечения объясняется, уменьшением удельного периферического сосудистого сопротивления, а достоверное снижение показателя объемной скорости выброса свидетельствует об улучшении насосной функции сердца, характеризующейся увеличением величины сердечного индекса, что клинически проявляется увеличением переносимости физических нагрузок, урежением частоты и длительности приступов стенокардии, а также уменьшением количества употребляемого нитроглицерина с целью их купирования. Следует отметить, что сердце у данной категории больных в *весенний* период переходит на более экономичный режим работы, о чем свидетельствует снижение показателей работы и мощности миокарда после проведенной санаторно-курортной реабилитации в сравнении с *летним*, *осенним* и *зимним* сезонами года.

Также *весной* выявлено значительное увеличение величины жизненной емкости легких (P < 0,05), уровня пневмотахометрии (P < 0,01), показателей отношения ПТМ/ЖЕЛ (P < 0,05), и ЖЕЛ/ДЖЕЛ (P < 0,05) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Кроме того, установлено, что уровень положительного прироста отношения ПТМ/ЖЕЛ в *весенний* период оказался достоверно выше (P < 0,05), чем *летом* в результате проведенного восстановительного лечения в условиях санатория.

Вероятно, увеличение показателей вентиляционной способности легких у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного санаторно-курортного лечения *весной* в сравнении с другими сезонами года, в первую очередь — с *летним* периодом, связано с вдыханием лесного и лугового воздуха зоны умеренного климатического пояса, обладающего антибактериальным и антивирусным свойством, который улучшает дренажную и газообменную функцию легких, а также бронхиальную проходимость.

Установлено, что *весной* показатели функционального состояния липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения не претерпели существенных изменений (P > 0,05). Кроме того, выявлено,

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 418 29.10.2015 12:27:12
Process Black

что достоверных изменений прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в *весенний* период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в санатории не отмечалось ($P > 0,05$). Надо полагать, что отсутствие изменений в динамике показателей липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных *весной* после проведенной санаторно-курортной реабилитации объясняется отсутствием прогрессирования гипертонической болезнью I–II стадии в сочетании с ишемической болезни сердца: с СН II ФК в *весенний* сезон года, так как известно, что в *осенние* месяцы увеличивается уровень холестерина в сыворотке крови и повышается активность прокоагулянтов и компенсаторно усиливается фибринолиз, приводящие к обострению сердечно-сосудистых заболеваний, а *весной* увеличивается уровень β-липопротеидов и ослабевает фибринолитическая активность, которые способствуют более благоприятному течению ГБ I–II стадии сочетающейся с данной формы ИБС: СН II ФК.

Также весной выявлено существенное увеличение величины самочувствия, активности и настроения ($P < 0,001$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Кроме того, установлено, что уровень положительного прироста самочувствия в весенний период был значительно больше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$), а величина положительного прироста активности весной оказалась достоверно выше, чем в зимний ($P < 0,001$), летний ($P < 0,05$) и осенний периоды ($P < 0,001$). Также показатели положительного прироста настроения весной были существенно выше, чем в зимний ($P < 0,01$) и осенний ($P < 0,001$) периоды у данной категории больных после проведенного санаторно-курортного лечения. Значительное увеличение показателей качества жизни у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенной санаторно-курортной реабилитации, свидетельствуют о существенном улучшении психологического и эмоционального статуса у данной категории больных на фоне проводимого лечения в санатории весной в сравнении с летним, осенним и зимним сезонами года по основным показателям качества жизни: самочувствия, активности и настроения.

Летом установлено существенное уменьшение степени нарушения адаптации ($P < 0,01$), уровня реакции повышенной активации и реакции стресс, а также показателя неполной адаптации II и III сте-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 419 29.10.2015 12:27:13
Process Black

пени, и, напротив, значительное увеличение уровня реакции тренировки, реакции стойкой активации и показателей полной адаптации, а также неполной адаптации I степени у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного восстановительного лечения в условиях санатория. Следует отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у данной категории больных в летний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено ($P > 0,05$). Надо полагать, несмотря на то, что у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК летом, значительно уменьшилась величина дезадаптации и реакция стресс, вместе с тем, имело место перевода гармоничных адаптационных реакций в напряженные, вследствие уменьшения уровня реакции повышенной активации, а также увеличения величины реакции тренировки, что в конечном итоге ухудшает эффективность санаторно-курортного лечения у данной категории больных в летний период.

В летний период показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы не претерпели статистически значимых изменений у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации ($P > 0,05$). Кроме того, установлено, что величина отрицательного прироста сердечных сокращений в летний период была значительно больше ($P < 0,05$), чем весной у данной категории больных в результате проведенного восстановительного лечения в санатории. Отсутствие отрицательных изменений показателей гемодинамики у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного санаторно-курортного лечения летом свидетельствует о том, что ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь в летний период протекает благоприятно, без обострений. Однако, у данной категории больных летом хотя не отмечалось улучшения переносимости физических нагрузок, вместе с тем, выявлено урежение частоты приступов стенокардии и уменьшение количества употребляемого нитроглицерина для их купирования.

Также *летом* установлено достоверное увеличение показателей жизненной емкости легких и пневмотахометрии ($P < 0,01$) у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенного санаторно-курортного лечения. Кроме того, выявлено, что величина положительного прироста жизненной емкости легких в *летний* период была значительно больше ($P < 0,05$), чем *зимой* у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 420 29.10.2015 12:27:13
Process Black

Очевидно, улучшение показателей функции внешнего дыхания у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного восстановительного лечения в санатории *летом* в сравнении с другими сезонами года, в первую очередь, с *зимним* периодом связано не только с воздействием благоприятных климато-погодных факторов внешней среды в этот сезон года, но и особенностями очищающего и оздоравливающего действия вдыхаемого лесного и лугового воздуха курортной зоны Подмосковья, обладающего фитонцидной активностью, вызывающего улучшение легочной вентиляции и дренажной функции легких.

Летом выявлено достоверное увеличение величины протромбинового индекса ($P < 0,05$) в результате проведенного лечения у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК, но уровень данного показателя не выходил за пределы физиологической нормы. Кроме того, установлено, что достоверных изменений прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных в *летний* период в сравнении с другими сезонами года после проведенной санаторно-курортной реабилитации не отмечалось ($P > 0,05$).

Значительное увеличение уровня протромбинового индекса, не выходящего за пределы физиологической нормы у данной категории больных *летом* после проведенного санаторно-курортного лечения свидетельствует о том, что состояние системы гомеостаза у больных коронарным атеросклерозом сочетающегося с артериальной гипертензией имеет тенденцию к отчетливым сезонным колебаниям, которые наиболее выражены в переходные периоды года (*весной* и *осенью*) и значительно реже регистрируются в *летний* период.

Также летом установлено значительное увеличение показателей самочувствия, настроения и активности ($P < 0,001$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенного восстановительного лечения в условиях санатория. Кроме того, выявлено, что уровни положительного прироста самочувствия в летний период были достоверно больше ($P < 0,05$), чем осенью, а величина положительного прироста активности в летний период оказались выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$). Также, показатели положительного прироста настроения в летний период оказались выше, чем зимой ($P < 0,05$) и осенью ($P < 0,01$). Достоверное увеличение показателей самочувствия, настроения и активности у данной категории больных в летний период свидетельствует о значительном улучшении психоэмоционального состояния после проведенного санаторно-курортно-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 421 29.10.2015 12:27:13
Process Black

го лечения у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в сравнении с зимним и осенним сезонами года.

Осенью выявлено статистически значимое уменьшение уровня реакции стойкой активации и реакции повышенной активации, показателей неполной адаптации I и II степени и, напротив, существенное увеличение уровня реакции тренировки и реакции стресс, а также показателей полной адаптации и неполной адаптации III степени у данной категории больных в результате санаторно-курортной реабилитации. Следует отметить, что достоверных изменений прироста показателей степени нарушения адаптации у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в осенний период в сравнении с другими сезонами года не выявлено. Следовательно, санаторно-курортное лечение у данной категории больных осенью не достигает необходимого эффекта по причине существенного уменьшения уровней реакции стойкой и повышенной активации и, напротив, достоверного увеличения уровня реакции тренировки и реакции стресс, так как известно, что утяжеление заболевания и плохой прогноз от его лечения наблюдается при стрессе, переактивации и высоких уровнях реакций активации и тренировки.

Также в осенний период установлено существенное уменьшение величины систолического ($P < 0,05$) и среднего гемодинамического артериального давления ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в результате проведенного санаторно-курортного лечения. Кроме того, выявлено отсутствие достоверных изменений прироста показателей величины артериального давления, сердечного выброса и сосудистого сопротивления, а также энергетики миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке в осенний период в сравнении с другими сезонами года у данной категории больных после проведения санаторно-курортной реабилитации. Достоверное снижение величины систолического и среднего гемодинамического артериального давления у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в *осенний* период после проведенного восстановительного лечения в санатории происходит за счет обеих факторов регуляции гемодинамики: снижения удельного периферического сосудистого сопротивления у части исследуемых больных, а также уменьшения величины сердечного индекса — у другой части обследуемых пациентов.

Кроме того, отмечена некоторая клиническая эффективность санаторно-курортной реабилитации данной категории больных *осенью*: несколько увеличилась переносимость физических нагрузок,

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 422 29.10.2015 12:27:14
Process Black

установлено незначительное урежение частоты и длительности приступов стенокардии, уменьшилось количество потребляемого нитроглицерина с целью их купирования.

Осенью выявлено существенное увеличение величины пневмотахометрии ($P < 0,05$) у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проденного санаторно-курортного лечения. Кроме того, установлено отсутствие статистически значимых изменений прироста показателей легочной вентиляции у данной категории больных в *осенний* период в сравнении с другими сезонами года после проведенной санаторно-курортной реабилитации. Следует полагать, что значительное увеличение пневмотахометрии у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенного восстановительного лечения в санатории *осенью* свидетельствует о том, что у данной категории больных не только увеличивается потребление кислорода в этот сезон года, что согласуется с мнением ряда авторов, но и увеличивается частота и глубина дыхания вследствии понижения температуры воздуха, увеличения влажности и количества выпадаемых осадков, а также уменьшения числа дней солнечного сияния.

Осенью установлено существенное увеличение коэффициента атерогенности ($P < 0,05$) и протромбинового индекса ($P < 0,05$), уровень которого не выходил за пределы физиологической нормы у пациентов с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно - курортной реабилитации. Кроме того, выявлено, что достоверных изменений прироста показателей липидного обмена и протромбинового индекса у данной категории больных в *осенний* период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в условиях санатория не отмечалось ($P > 0,05$).

Достоверное увеличение коэффициента атерогенности и протромбинового индекса, не выходящего за пределы физиологической нормы у данной категории больных после проведенной санаторно-курортной реабилитации *осенью* свидетельствует о том, что в *осенние* месяцы увеличивается содержание холестерина в сыворотке крови, активизируется глюкокортикоидная функция надпочечников, существенно повышается активность прокоагулянтов и компенсаторно усиливается фибринолиз за счет изменения секреторной деятельности гипофизарно-адреналовой системы, играющей ведущую роль в приспособительных процессах.

Осенью выявлено статистически значимое увеличение уровня самочувствия ($P < 0,001$) у данной категории больных после проведен-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 423 29.10.2015 12:27:14
Process Black

ного санаторно-курортного лечения. Кроме того, установлено, что существенных изменений прироста показателей качества жизни, а также величины вегетативного индекса у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК в осенний период в сравнении с другими сезонами года после проведенного восстановительного лечения в санатории не выявлено ($P > 0,05$). Существенное увеличение уровня самочувствия у данной категории свидетельствует о некотором улучшении показателей качества жизни у лиц с ГБ I–II стадии и СН II ФК после проведенной санаторно-курортной реабилитации в осенний период, характеризующихся появлением чувства свежести, прекрасного настроения, полноты сил, готовности к деятельности, бодрости и увеличения работоспособности.

Обсуждение результатов выполненного исследования, выводы и практические рекомендации

Проведенное исследование изучения функционального состояния адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и протромбинового индекса, показателей качества жизни и вегетативного статуса у лиц с ГБ I–II стадии и при их сочетании с ИБС: СН I и II ФК до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года показало, что отмечаются как общие особенности, так и существенные различия результатов лечения при различных нозологических формах по сезонам года, которые позволяют уточнить сезонные показания для их санаторно-курортной реабилитации в климатических условиях Подмосковья.

У больных с ГБ I–II стадии в результате санаторно-курортного лечения в различные сезоны года выявлены следующие изменения:

Зимой установлено достоверное увеличение реакции стойкой активации, реакции тренировки, полной адаптации, неполной адаптации I степени, ударного объема, общего холестерина в сыворотке крови, а также уровня самочувствия и, напротив, выявлено существенное уменьшение степени нарушения адаптации, уровня реакции повышенной активации, неполной адаптации II степени и конечного диастолического давления в левом желудочке. Показатель положительного прироста отношения ПТМ/ЖЕЛ *зимой* был значительно больше, чем *летом*, а величина положительного прироста α-холестерина *зимой* оказалась достоверно выше, чем *осенью*.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 424 29.10.2015 12:27:14
Process Black

Весной выявлено существенное уменьшение уровня реакции повышенной активации, неполной адаптации II степени, систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления, удельного периферического сопротивления, отношения УПС/РПС, работы и расходуемой энергии миокарда и, напротив, установлено значительное увеличение реакции тренировки и реакции стойкой активации, а также полной и неполной адаптации I степени, величины жизненной емкости легких, пневмотахометрии, отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ, уровней самочувствия и настроения. Величина отрицательного прироста диастолического и среднего гемодинамического артериального давления *весной* оказалась достоверно выше, чем *зимой* и *осенью*; показатель отрицательного прироста отношения УПС/РПС *весной* был существенно больше, чем *зимой* и *летом*; уровень отрицательного прироста работы миокарда *весной* оказался значительно больше, чем *зимой*; величина отрицательного прироста расходуемой энергии миокарда *весной* была достоверно выше, чем *зимой* и *летом*; показатель положительного прироста жизненной емкости легких *весной* оказался существенно больше, чем *осенью*, а уровень положительного прироста пневмотахометрии *весной* был значительно выше, чем *зимой* и *осенью*.

Летом установлено значительное уменьшение степени нарушения адаптации, уровня реакции стойкой активации и неполной адаптации I степени, а также диастолического артериального давления и, напротив, выявлено существенное увеличение реакции тренировки и реакции стресс, а также полной и неполной адаптации III степени, величины жизненной емкости легких и пневмотахометрии, уровней самочувствия, активности и настроения. Уровни положительного прироста конечного диастолического давления в левом желудочке, жизненной емкости легких и пневмотахометрии *летом* оказались достоверно выше, чем *зимой* и *осенью*, а величины положительного прироста активности и настроения в *летний* период были значительно больше, чем *зимой*.

Осенью выявлено достоверное уменьшение степени нарушения адаптации, уровня реакции повышенной активации, показателя неполной адаптации II степени, систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления, удельного периферического сопротивления, отношения УПС/РПС, расходуемой энергии миокарда и конечного диастолического давления в левом желудочке, а также уровня α-холестерина в сыворотке крови и, на-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 425 29.10.2015 12:27:14
Process Black

против, установлено существенное увеличение реакции тренировки и реакции стойкой активации, полной и неполной адаптации I степени, а также коэффициента атерогенности и уровня самочувствия. Показатель положительного прироста активности *осенью* оказался значительно больше, чем *зимой*.

У лиц с ГБ I–II стадии при сочетании с ИБС: СН I ФК после проведенной санаторной реабилитации в различные сезоны года выявлены следующие изменения:

Зимой установлено достоверное уменьшение степени нарушения адаптации, уровней реакции повышенной активации и реакции стресс, неполной адаптации II и III степени, величины систолического и среднего гемодинамического артериального давления, расходуемой энергии миокарда, а также уровня α-холестерина в сыворотке крови и, напротив, выявлено существенное увеличение реакции тренировки, полной адаптации, величины коэффициента атерогенности, а также повышение уровней самочувствия и активности.

Весной установлено значительное уменьшение уровня реакции повышенной активации, неполной адаптации II степени, величины систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления, удельного периферического сопротивления и отношения УПС/РПС, отношения ПТМ/ЖЕЛ, а также снижение уровня настроения и, напротив, выявлено достоверное увеличение реакции стойкой активации и неполной адаптации I степени, минутного объема и сердечного индекса, жизненной емкости легких и пневмотахометрии, а также повышение уровня самочувствия. Величина отрицательного прироста диастолического артериального давления *весной* была значительно больше, чем *зимой* и *летом*; показатель положительного прироста минутного объема и сердечного индекса *весной* оказался существенно выше, чем *летом*; уровень положительного прироста жизненной емкости легких *весной* был достоверно выше, чем *зимой* и *осенью*, а величина положительного прироста пневмотахометрии *весной* оказалась значительно больше, чем *осенью*; показатель отрицательного прироста настроения *весной* был существенно больше, чем *зимой*, *летом* и *осенью*.

Летом выявлено существенное увеличение реакции тренировки и реакции стресс, полной и неполной адаптации III степени, жизненной емкости легких и пневмотахометрии, а также повышение уровней самочувствия и настроения и, напротив, установлено зна-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 426 29.10.2015 12:27:15
Process Black

чительное снижение уровней реакции стойкой активации и реакции повышенной активации, а также неполной адаптации I и II степени. Показатели положительного прироста жизненной емкости легких и пневмотахометрии *летом* были достоверно выше, чем *зимой* и *осенью*; величина отрицательного прироста общего холестерина *летом* оказалась существенно больше, чем *весной* и *осенью*; а уровень положительного прироста настроения *летом* был значительно выше, чем *осенью*.

Осенью установлено достоверное уменьшение степени нарушения адаптации, уровней реакции стойкой активации и реакции повышенной активации, неполной адаптации I и II степени, величины систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления, отношения УПС/РПС, а также величины расходуемой энергии миокарда и, напротив, выявлено статистически значимое увеличение уровня реакции тренировки, полной адаптации, общего холестерина в сыворотке крови, коэффициента атерогенности, повышение уровней самочувствия и настроения, а также увеличение вегетативного индекса Кердо.

Величина отрицательного прироста удельного периферического сопротивления *осенью* оказалась достоверно выше, чем *весной*.

У больных с ГБ I–II стадии при сочетании с ИБС: СН II ФК после санаторного лечения в различные сезоны года выявлены следующие изменения:

Зимой установлено достоверное уменьшение степени нарушения адаптации, уровней реакции стойкой активации, повышенной активации и реакции стресс, неполной адаптации I, II и III степени, а также величины диастолического и среднего гемодинамического артериального давления и, напротив, выявлено существенное повышение реакции тренировки, полной адаптации и уровня самочувствия. Величина отрицательного прироста диастолического артериального давления *зимой* была значительно больше, чем *летом*.

Весной выявлено значительное уменьшение степени нарушения адаптации, уровня реакции стойкой активации, неполной адаптации I степени, величины систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления, удельного периферического сопротивления, а также снижение показателей объемной скорости выброса, работы и мощности миокарда и, напротив, установлено достоверное увеличение реакции тренировки и полной

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 427 29.10.2015 12:27:15
Process Black

адаптации, величины сердечного индекса и удельного периферического сопротивления, жизненной емкости легких и пневмотахометрии, отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ и ПТМ/ЖЕЛ, а также возрастание уровней самочувствия, активности и настроения. Показатель положительного прироста работы миокарда *весной* был значительно больше, чем *зимой* и *осенью*; величина положительного прироста отношения ПТМ/ЖЕЛ *весной* оказалась существенно выше, чем *летом*. Уровни положительного прироста самочувствия и настроения *весной* были достоверно выше, чем *зимой* и *осенью*, а показатель положительного прироста активности оказался значительно больше, чем *зимой*, *летом* и *осенью*.

Летом установлено существенное увеличение реакции тренировки и реакции стойкой активации, полной и неполной адаптации I степени, жизненной емкости легких и пневмотахометрии, протромбинового индекса, а также уровней самочувствия, активности и настроения и, напротив, выявлено значительное уменьшение степени нарушения адаптации, уровней реакции повышенной активации и реакции стресс, а также неполной адаптации II и III степени. Показатель отрицательного прироста числа сердечных сокращений *летом* оказался достоверно больше, чем *весной*; величина положительного прироста жизненной емкости легких *летом* была существенно больше, чем *зимой*; уровни положительного прироста активности и настроения оказались значительно выше, чем *зимой* и *осенью*, а показатель положительного прироста самочувствия *летом* был достоверно выше, чем *осенью*.

Осенью выявлено достоверное уменьшение уровней реакции стойкой активации и реакции повышенной активации, неполной адаптации I и II степени, а также величины систолического и среднего гемодинамического артериального давления и, напротив, установлено значительное увеличение реакции тренировки и реакции стресс, полной и неполной адаптации III степени, величины пневмотахометрии, коэффициента атерогенности, протромбинового индекса, а также повышение уровня самочувствия.

Учитывая выявленные особенности функционального состояния адаптационных процессов, сердечно-сосудистой системы, легочной вентиляции, липидного обмена и протромбинового индекса, показателей качества жизни и вегетативного статуса у лиц с ГБ I–II стадии и при их сочетании с ИБС: СН I и II ФК, до и после санаторно-курортной реабилитации в различные сезоны года установлено, что восста-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 428 29.10.2015 12:27:16
Process Black

новительное лечение в климатических условиях Подмосковья больным ГБ I и II стадии целесообразно рекомендовать для проведения в *весенний* период, когда отмечается существенное уменьшение показателей артериального давления, улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, увеличение показателей вентиляционной способности легких, улучшение психоэмоционального состояния и адаптационных процессов при отсутствии динамических изменений липидного обмена и свертывающей системы крови, а также *осенью*, когда выявлено достоверное уменьшение всех показателей артериального давления, улучшение сердечной деятельности, психосоматического статуса и оптимизации процессов адаптации при некотором ухудшении липидного обмена, отсутствии динамических изменений легочной вентиляции и свертывающей системы крови по сравнению с *зимним* и *летним* периодами.

Вышеизложенное согласуется с мнением ряда авторов, которые пришли к выводу, что в случаях вегетативной декомпенсации целесообразно лечиться на курорте в переходные сезоны года, когда наблюдается наибольшая лабильность физиологических показателей. Таким образом, можно полагать, что с целью оптимизации сезонной санаторно-курортной реабилитации в климатических условиях Подмосковья восстановительное лечение пациентам с ГБ I–II стадии следует рекомендовать для проведения в *весенний* и *осенний* сезоны года.

Санаторно-курортную реабилитацию лицам с ГБ I–II стадии при сочетании с ИБС: СН I ФК и необходимо рекомендовать для проведения *весной*, когда отмечается значительное уменьшение всех показателей АД, улучшается насосная функция сердца, увеличивается переносимость физических нагрузок, урежается частота и длительность приступов стенокардии и уменьшается количество употребляемого нитроглицерина с целью их купирования. Кроме того, существенно улучшается вентиляционная способность легких и процессы адаптации при отсутствии динамических изменений липидного обмена, а также фибринолиза на фоне полиморфизма психического и эмоционального статуса в сравнении с *зимним* и *летним* сезонами года.

Восстановительное лечение в условиях санатория курортной зоны Подмосковья для больных с ГБ I–II стадии при сочетании с ИБС: СН II ФК обосновано проводить в *весенний* период в связи с значительным снижением всех показателей АД, улучшением насосной функции сердца, увеличением переносимости физических нагрузок, урежением частоты и длительности приступов стенокардии,

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 429 29.10.2015 12:27:16
Process Black

уменьшением количества употребляемого нитроглицерина с целью их купирования, а также существенным увеличением легочной вентиляции, улучшением показателей качества жизни и оптимизации процессов адаптации при отсутствии изменений в динамике показателей липидного обмена и свертывающей системы крови по сравнению с *зимним*, *летним* и *осенним* сезонами года.

Таким образом, приведенные данные выполненного нами исследования, а также данные литературы, в известной мере свидетельствуют о влиянии сезонного фактора на возникновение и течение заболеваний. Однако, для разных заболеваний отмечается различная сезонность. По-видимому, имеют значение климатические особенности района и их расположение в разных широтах. Наиболее угрожаемым сезоном для сердечно-сосудистых заболеваний следует считать *осенне-зимний*, а наиболее благоприятным — *весенний*. Учитывая вышеизложенное, санаторно-курортную реабилитацию в климатических условиях Подмосковья больным с ГБ I–II стадии при сочетании с ИБС: СН I и II ФК обосновано проводить в *весенний* период.

В таблице 40 представлены оптимальные сроки проведения восстановительного лечения больным с сердечно-сосудистой патологией в условиях санатория средней полосы России.

С целью оптимизации санаторно-курортного лечения кардиологических больных в течение всего года в климатических условиях Подмосковья нами разработаны, апробированы и рекомендованы к практическому применению климато-адаптационные виды сезонной коррекции программ медицинской реабилитации для данной категории больных, включающие в себя *сезонную метеопрофилактику*, учитывающую климатические особенности региона; *плановую метеопрофилактику*, применяемую при неблагоприятном типе погоды, а также *срочную метеопрофилактику*, проводимую при резкой сме-

Таблица 40.

Оптимальные сроки проведения восстановительного лечения больным с сердечно-сосудистой патологией в условиях санатория средней полосы России

№ п/п	Заболевания сердечно-сосудистой системы	Сезоны года
1	Для пациентов с ГБ I–II стадиями	весной и ранней осенью
2	Для лиц с сочетанием ГБ I-II стадии и ИБС: СН I и II ФК	весной

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 430 29.10.2015 12:27:16
Process Black

не погодных условий как при внешней гипоксии воздуха, так и при внешней гипероксии (табл. 41).

Проводимая климато-адаптационная коррекция программ медицинской реабилитации в зависимости от сезона года для кардиологических больных, направленных на санаторно-курортное лечение в неоптимальные сроки проведения сезонной реабилитации в условиях санатория средней полосы России, привела к значительному улучшению эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у лиц с гипертонической болезнью в 2 раза, у пациентов с ишемической болезнью сердца в 1,4 раза, а у больных при их сочетании в 1,5 раза, чем при проведении санаторно-курортной реабилитации данной категории больных по традиционным программам восстановительного лечения (рис. 13).

Рис. 13. Эффективность применения сезонной климато-адаптационной коррекции медицинских программ реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Таблица 41.

Климато-адаптационные виды сезонной коррекции программ медицинской реабилитации у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Сезонная метопрофилактика (климатические особенности региона)
Предупреждение обострений заболеваний в переходные сезоны года (ранняя весна, поздняя осень) Метеопрофилактика наиболее частой повторяемости погодных условий в Московской области: – с умеренной или выраженной гипоксией: зима (декабрь, январь), весна (март, апрель), лето (июль) – с повышенной влажностью воздуха: зима (декабрь, январь), весна (март, апрель) – дней с «духотой»: лето (июнь, июль) Восстановительное лечение в условиях санатория средней полосы России целесообразно проводить: – пациентам с ГБ I–II стадии — весной и осенью; – лицам с сочетанием ИБС и ГБ — весной
Плановая метеопрофилактика (неблагоприятная погода)
– талассотерапия; – контрастные воздушные ванны и гидротерапия; – саунотерапия; – медикаментозная терапия (седативные, гипотензивные, спазмолитические, тонизирующие сердечную деятельность, коронарорасширяющие, антиаритмические и др.); – физиотерапевтические воздействия (гидроаэроионизация, электросон и центральная электроанальгезия, КВЧ-терапия, электрофорез на воротниковую зону, лазеро- и магнитотерапия) в малых дозах; – бальнеологические воздействия (углекислые и йодобромные ванны) с учетом хроночувствительности; – процедуры назначают по щадящему режиму
Срочная метеопрофилактика (резкая смена погодных условий)
1. При внешней гипоксии воздуха: — увеличение времени пребывания больных на воздухе, терренкур с дыхательной гимнастикой; — понижение температуры жилых помещений; — повышение концентрации отрицательных ионов в воздухе (гидроаэроионизатор Микулича, люстра Чижевского); — проведение дыхательных упражнений (с задержкой дыхания на вдохе и выдохе); — снижение энергетической ценности пищевого рациона; — назначение адаптогенов (дибазол, элеутерококк, лимонник) и медикаментозных средств (коронаролитики, дезагреганты, β-блокаторы). **2. При внешней гипероксии воздуха:** — повышение температуры жилых помещений; — проведение ЛФК и всех видов отвлекающей терапии (ванны с повышенной температурой); — физиотерапевтические процедуры в малых дозах; — увеличение энергетической ценности пищевого рациона; — назначение адаптогенов и необходимых медикаментозных средств.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 432 29.10.2015 12:27:17
Process Black

Таким образом, на основании выполненного исследования, цель которого предусматривала определить и обосновать эффективность восстановительного лечения для больных с гипертонической болезнью I–II стадии и при их сочетании с ИБС: СН I и II ФК в климатических условиях Подмосковья в зависимости от сезона года *можно сделать следующие выводы:*

1. У больных ГБ I–II стадии в результате санаторно-курортной реабилитации наиболее благоприятные функциональные сдвиги отмечаются *весной* и *осенью*. В эти сезоны года на фоне оптимизации адаптационных процессов у данной категории больных определяется достоверное снижение всех показателей АД, улучшение сердечной деятельности, психосоматического статуса, вместе с тем со стороны липидного обмена и гипокоагуляционного потенциала существенных сдвигов не возникает, а вентиляционная способность легких заметно улучшается *весной*.
2. Течение сочетанных форм патологии (ГБ и ИБС) как в компенсированной (I ФК) так и в субкомпенсированной форме (II ФК) наиболее благоприятно *весной* в связи с значительным снижением всех показателей АД, увеличением переносимости физических нагрузок, урежением частоты и длительности приступов стенокардии, уменьшением потребности в нитроглицерине, а также существенным увеличением легочной вентиляции. Адаптационный фон у больных ИБС как в чистой форме, так и при сочетании с ГБ — благоприятный. Значительное улучшение качества жизни свидетельствует о положительном результате реабилитации.
3. Воздействие климата, как основного физического фактора отражается динамическими изменениями климатоадаптации. В ходе санаторного лечения отмечается существенное возрастание частоты адаптационных реакций тренировки и стойкой активации, при некотором снижении доли повышенной активации, что способствует нормализации реактивности организма у данной категории больных. При этом отмечается существенная корреляция сдвигов основных функциональных показателей с достигаемыми уровнями адаптации.
4. Комплексное восстановительное лечение кардиологических больных (гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, их сочетаниями в компенсированной и субкомпенсированной стадиях), проводимое с применением климатопроцедур

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 433 29.10.2015 12:27:17
Process Black

(аэро, гелио, талассотерапия) в сочетании с бальнеотерапией (радоновые ванны), гидротермотерапией (сауна), а также воздействиями на воротниковую зону (ПеМП, массаж) дает достаточно выраженный эффект в течение всего года. При этом отмечаются существенные особенности результатов лечения при различных нозологических формах по сезонам года, которые позволяют уточнить сезонные показания для их санаторно-курортной реабилитации в климатических условиях Подмосковья.

5. Некоторые, а подчас и весьма значительные различия в динамике функциональных показателей больных сравниваемых групп при однотипности их лечения должны быть отнесены на счет климатических различий сезонов года и особенностей климатореактивности при различных формах патологии.
6. Санаторно-курортная реабилитация кардиологических больных в климатических условиях Подмосковья может проводиться в течение всего года, вместе с тем, оптимальными сроками восстановительного лечения для больных с ГБ I–II стадии являются *весенний* и *осенний* сезоны года, а для пациентов с ГБ I–II стадии в сочетании с ИБС: СН I–II ФК — *весенний* сезон на основании выявленных изменений адаптационных процессов, кардиореспираторной системы, липидного обмена и протромбинового индекса, а также психоэмоционального и вегетативного статуса.
7. Кардиологическим больным, направленным на санаторно-курортное лечение в неоптимальные сроки проведения сезонной реабилитации, целесообразно назначать и проводить климатоадаптационную коррекцию программ медицинской реабилитации в зависимости от сезона года с учетом выполнения не только сезонной, но и плановой, а также срочной метеопрофилактики.

Итак, учитывая несомненную научную новизну и существенную практическую значимость проведенного исследования целесообразно для врачей, занимающихся вопросами восстановительной медицины и медицинской реабилитации, санаторно-курортным лечением и клинической реабилитологией, а также терапевтов, кардиологов, врачей общей практики и смежных специальностей, интересующихся биоритмологией, *дать ряд практических рекомендаций:*

1. С целью оптимизации результатов санаторно-курортной реабилитации для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой

системы в условиях санатория необходимо проведение комплексного изучения в динамике адаптационных процессов, кардиореспираторной системы, липидного обмена и протромбинового индекса, а также психоэмоционального и вегетативного статуса.

2. Для прогнозирования ближайших и отдаленных результатов санаторно-курортного лечения у больных кардиологического профиля целесообразно осуществлять изучение адаптационных процессов по разработанным оригинальным методикам.
3. С целью повышения эффективности санаторно-курортной реабилитации для лиц ГБ I-II стадии и при их сочетании с ИБС: СН I и II ФК в различные сезоны года необходимо применение разработанной схемы комплексной климато-бальнео-физиотерапии: *аэротерапия*, *гелиотерапия* и *талассотерапия* (в зависимости от режима, ЭЭТ и РЭЭТ); *радоновые ванны* по 40–80 нк/л, t° воды 36–37° С, продолжительность 10 мин., курс 10–12 процедур, через день; ПеМП на воротникову зону (межлопаточную область) от аппарата Полюс, интенсивность 1–2, продолжительность 10–15 мин., курс 10–15 процедур; *сауна* по режиму средней тепловой нагрузки t° 60–90° С, количество заходов 2–3, время пребывания при каждом заходе 5–10 мин., 2 раза в неделю, курс 6–8 процедур; *массаж* воротниковой зоны, ежедневно, на курс 10–12 процедур.
4. Для оптимизации сезонной санаторно-курортной реабилитации в климатических условиях Подмосковья восстановительное лечение пациентам с ГБ I–II стадии целесообразно проводить в *весенний* и *осенний* периоды, а реабилитацию лицам с ГБ I-II стадии и сочетании с ИБС: СН I и II ФК на санаторно-курортном этапе следует рекомендовать для проведения в *весенний* сезон года.
5. С целью получения высокой результативности медицинской реабилитации больным кардиологического профиля, направленным в неоптимальные сроки проведения сезонного восстановительного лечения, необходимо активное назначение и выполнение в различные сезоны года климато-адаптационной коррекции программ медицинской реабилитации, учитывающей климатические особенности региона, неблагоприятные типы погоды, а также резкую смену погодных условий.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 435 29.10.2015 12:27:18
Process Black

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия – одна из наиболее распространённых форм патологии у человека. Артериальная гипертония по темпам роста заболеваемости, распространённости, смертности и инвалидизации населения представляет социальную и медицинскую проблему большой важности в экономически развитых странах. Значительный удельный вес среди больных кардиологического профиля составляют пациенты, одновременно страдающие артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. ГБ и ИБС, в том числе их сочетание, представляют собой наиболее серьёзные формы патологии органов кровообращения.

Повышенное внимание в современный период уделяется организации восстановительного лечения (реабилитации) больных кардиологического профиля на санаторно-курортном этапе, где основу лечебного процесса составляют лечебные природные и преформированные физические факторы. Эффективное воздействие природных и преформированных факторов на организм человека позволяет широко их использовать в медицинской реабилитации многих заболеваний, в том числе артериальной гипертензии и при сочетании её с ишемической болезнью сердца.

Многолетние, целенаправленные и разносторонние исследования зарубежной и отечественной школы кардиологов, посвященные изучению проблем артериальной гипертензии во многом способствовали выяснению пусковых факторов и механизмов, ответственных за возникновение и прогрессирование заболевания, разработке адекватной терапии больных с артериальной гипертонией. Вместе с тем, у данной патологии много нерешённых проблем в вопросах этиопатогенеза, диагностики, лечения, профилактики и восстановительного лечения (реабилитации), а также диспансерного наблюдения за пациентами с повышенным артериальным давлением. Мало изученными при артериальной гипертензии остаются проблемы хронобиологической направленности, в том числе, исследования суточных ритмов нейрогуморальной регуляции гемодинамики у больных с артериальной гипертонией, роли мелатонина и циркадианных

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 436 29.10.2015 12:27:18
Process Black

ритмов его продукции в регуляции гемодинамики у больных артериальной гипертензией, оптимизации санаторно-курортной реабилитации больных гипертонической болезнью и при её сочетании с ИБС в различные сезоны года и ряд других проблем.

В настоящей монографии автором предпринята попытка с позиции последних достижений медицины и данных собственных исследований осветить вопросы патогенеза, диагностики, лечения, а также восстановительного лечения и медицинской реабилитации больных артериальной гипертензией с учётом биоритмологичеких подходов: изучения суточных и сезонных биологических ритмов нейрогуморальной регуляции гемодинамики у данной категории больных, находящихся на стационарном лечении и на санаторно-курортном этапе восстановительного лечения.

Вместе с тем, следует отметить, что сегодня хронобиологическое направление в медицине и в кардиологии в частности весьма актуально, научно обосновано и практически значимо. И это неслучайно, так как в последнее десятилетие получила бурное развитие хронобиология (хрономедицина) — наука о временных закономерностях функционирования организма, о биологических ритмах и временных трендах, их зависимости от состояния биологической системы, о физиологических механизмах, лежащих в их основе. Эта наука изучает также внешние синхронизаторы (или время-задатчики) биологических ритмов, их основные свойства и взаимосвязи с организмами (С.М. Чибисов и соавт., 2013).

Во времени происходит эволюция Вселенной, космоса и нашей солнечной системы. Эволюция всех открытых систем происходит во Вселенной стабильно, но в то же время циклично. Космическая периодичность, властвующая в абиогенный период Земли, не могла не оказать своего глобального, вездесущего, фундаментального влияния на становление и развитие всего сущего на ней от простейших биологических существ до самых высокоорганизованных, включая человека. Главным, уникальным и одновременно всеобщим, для эволюции биоты на нашей планете является 24-часовой цикл вращения на своей орбите, разделяющийся в зависимости от сезона года на различные соотношения продолжительности дня (от 7 до 17 часов) и ночи (соответственно от 17 до 7 часов). Ритмичная закономерность смены дня и ночи, света и тьмы властвует на Земле уже не менее 5 миллиардов лет. Это было подмечено философами и другими учеными еще в древности. В афоризмах Гиппократа говорится о се-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 437 29.10.2015 12:27:18
Process Black

зонных различиях в частоте встречаемости человеческих болезней. В трудах Аристотеля имеются указания на периодичность изменений окружающего мира, включая и космос. Он писал, что продолжительность таких явлений, как беременность, развитие и жизнь, совершенно естественно измерять периодами. Под этим термином он имел в виду день, ночь, месяц и год, а также выделял лунные циклы. Хронобиологические идеи нашли свое отражение в одной из старейших летописей древнего Китая «Цзо-Чжуань», охватывающей период с 722 по 463 гг. до н.э. В древнем Китае при лечении методом иглоукалывания пользовались схемой, в которой было отмечено время суток, когда органы человеческого тела наиболее чувствительны к акупунктурному воздействию. Согласно представлениям древневосточной медицины, жизненная энергия циркулирует по организму, последовательно проходя по всем органам тела, и совершает кругооборот в течение суток. Максимальная активность сердца, например, наступает в 11^{00}–13^{00} часов, почек — в 15^{00}–17^{00}, поджелудочной железы — в 9^{00}–11^{00}, легких — в 3^{00}–5^{00}, печени — в 13^{00}, а желчного пузыря — в 23^{00}–1^{00}. Интересно, что современная физиология демонстрирует удивительное соответствие понятий о суточных ритмах представлениям традиционной восточной медицины. Установлено, что спонтанная гипогликемия, появляющаяся в конце утра, соответствует часу повышенной активности поджелудочной железы. Печеночные колики чаще всего беспокоят около часа ночи, что соответствует повышенной активности желчного пузыря. Известно, что Аристотель, бывший воспитателем Александра Македонского, сопровождал его в военных походах с группой ученых. В записях одного из них, Андростена (325 г. до н.э.), впервые упоминается о суточном движении листьев некоторых растений. Он зарегистрировал ночное сужение и уменьшение размеров листьев, а также их увеличение с восходом солнца. В XI веке н.э. был опубликован труд Авиценны «Канон врачебной науки», в котором приводятся данные о сезонной цикличности заболеваний. В частности, изучая характеристики пульса, Авиценна обнаружил четкую сезонную динамику его изменений. Первое изучение ритма изменений физиологического состояния организма в эксперименте было проведено в 1614 г. Санторио Санкториусом (1561–1636). Он соорудил огромные весы, на площадке которых была размещена целая комната. В ней исследователь провел несколько месяцев, производя многократные замеры веса своего тела и степени мутности мочи, а его ассистент сни-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 438 29.10.2015 12:27:19
Process Black

мал показания со шкалы весов. В результате этого эксперимента был выделен месячный ритм (длительностью 30 суток) изменения изучаемых показателей. Основателем учения о биологических ритмах большинство ученых признает Христофора Гуфелянда (избранного в 1833 г. почетным членом Петербургской академии наук), который в 1797 г., рассматривая колебания температуры тела у здоровых и больных пациентов, высказал предположение о том, что в организме существуют «внутренние часы», ход которых определяется вращением Земли вокруг своей оси. Он впервые обратил внимание на универсальность ритмических процессов у биологических объектов и подчеркнул, что наша жизнь, очевидно, повторяется в «5» определенных ритмах, а каждый день представляет маленькое изложение нашей жизни. Правда, некоторые исследователи отдают в этом вопросе пальму первенства французскому астроному, математику и физику Жан-Жаку де Мерану, который в 1729 г. сообщил о результатах своих экспериментов с фасолью. Он заметил, что листья этого растения поднимаются и опускаются в соответствии со сменой дня и ночи. Сделав это наблюдение, де Меран поместил фасоль в темную комнату и обнаружил, что движение листьев продолжается и без изменения освещенности окружающей среды. С тех пор подобные и значительно более сложные эксперименты были повторены в разных лабораториях. И теперь уже хорошо известно, что все биологические системы, от простейших до высокоорганизованных, имеют внутренние биологические часы, снабжающие своего владельца информацией о смене дня и ночи (С.М. Чибисов и соавт., 2013).

Сегодня в XXI веке быстро развивающиеся компьютерные технологии позволяют производить непрерывное наблюдение АД у больных с артериальной гипертензией, предпочтительнее автоматическое и амбулаторное, с выводимой путем заключения статистической интерпретацией. Для этой вариабельности «микроскопия временных серий» может быть введена в ежедневную практику лечения. Хроноструктура биоритмов должна представлять собой объективный цифровой статистический аспект физиологических переменных при диагностике, при определении времени лечения и проверке его результатов. Подобным же образом степень изменений объективно определяется путем фиксирования изменений амплитуды и/или фазы колебаний. Избыточные колебания сигнализируют о наличии явного риска возможных осложнений со стороны сердца. Чрезмерное колебание АД, относящееся к ряду критериев вариабельно-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 439 29.10.2015 12:27:19
Process Black

сти, особенно, если оно остается в пределах допустимых значений, было бы не замечено ни при производстве традиционных единичных измерений в рамках локального обследования, ни при применении (ошибочного) золотого стандарта 24-часового профиля с хронобиологической интерпретацией (С.М. Чибисов и соавт., 2013).

Результаты, получаемые в рамках биоритмологических исследований, имеют не только фундаментальное, но и важнейшее прикладное значение. Внедрение результатов хронобиологии в практику кардинально меняют облик медицины. Более того, игнорирование хрономедицинских закономерностей может существенно снижать эффективность лечения и даже приводить к отрицательному результату.

В книге особое место отводится описанию практически важной и совсем непростой проблеме измерения артериального давления, истории развития метода, подробному изложению аускультативной и автоматической сфигмоманометрии, в том числе амбулаторному и самостоятельному измерению артериального давления. Следует отметить, что в издании представлены конкретные рекомендации для медицинских работников по особенностям измерения артериального давления у отдельных групп пациентов: при подозрении на нередко встречающийся феномен «гипертонии на белый халат», больных с ночной гипертонией либо с гипотонией в определённый период суток, вызванный избыточным приёмом гипертензивных препаратов, у детей, беременных, лиц пожилого и старческого возраста, больных перенесших инсульт, инфаркт миокарда или другие заболевания, что в конечном итоге может серьёзно повлиять на улучшение качества выявления и лечения больных артериальной гипертензией.

Хочется верить, что данная монография для медицинского персонала станет теоретической, практической и методологической основой для более глубокого понимания новых, современных данных диагностики, лечения, профилактики, восстановительного лечения и медицинской реабилитации, а также диспансерного наблюдения за больными с артериальной гипертензией. По мере изучения проблемы артериальных гипертензий, накопления знаний о роли различных патогенетических механизмов поддержания гипертензии, а также с совершенствованием методов диагностики, по-видимому, и далее будут меняться наши представления о структуре артериальных и удельном весе симптоматических гипертензий, в связи, с чем становится совершенно очевидной необходимость проведе-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 440 29.10.2015 12:27:19
Process Black

ния в дальнейшем широкомасштабных комплексных исследований функционального состояния сердечно-сосудистой и эндокринной систем, направленных на выяснение этиологических факторов и механизмов формирования повышения артериального давления, в том числе с учётом биоритмологических аспектов.

В заключении хочется подчеркнуть, что проблема артериальных гипертензий далека от разрешения, и данная работа является лишь тем небольшим вкладом в эту проблему, которая в сочетании с общеизвестными фактами и биоритмологическими подходами, вероятно, позволит практическому врачу более уверенно решать стоящие перед ним задачи по диагностике, лечению, медицинской реабилитации и профилактике артериальной гипертонии у больных пациентов.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 441 29.10.2015 12:27:19
Process Black

Приложение 1.

Определение степени повышения АД

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов 2010 года представлены правила измерения АД.

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице 1. Если значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории. Наиболее точно степень АГ может быть определена только у пациентов с впервые диагностированной АГ и у больных, не принимающих АГП. Результаты суточного мониторирования АД (СМАД) и самостоятельных измерений АД больными на дому могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении. Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, измерений АД, сделанных врачом и самим пациентом в домашних условиях, различны. О наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствует среднесуточное АД ≥130/80 мм рт. ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях АД ≥135/85 мм рт. ст. и при изме-

Таблица 1.

Классификация уровней АД, мм рт. ст.

Категория АД	Систолическое АД		Диастолическое АД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ*	≥140	и	<90

Обозначения: * — ИСАГ должна классифицироваться на 1, 2, 3 степень согласно уровню систолического АД.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 442 29.10.2015 12:27:20
Process Black

Таблица 2.

Пороговые уровни АД (в мм рт. ст.) для диагностики АГ по данным различных методов измерения

Показатель	Систолическое АД		Диастолическое АД
Клиническое или офисное АД	140	и/или	90
СМАД: среднесуточное АД	125–130	и/или	80
Дневное АД	130–135	и/или	85
Ночное АД	120	и/или	70
Домашнее АД	130–135	и/или	85

рении медицинским работником АД ≥140/90 мм рт. ст. (таблица 2). Следует иметь в виду, что критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь, начиная с величины 115/75 мм рт. ст. Однако использование классификации уровня АД упрощает диагностику и лечение АГ в повседневной практике.

Способы измерения АД

Измерение АД проводит врач или медицинская сестра в амбулаторных условиях или стационаре (клиническое АД). Кроме того, АД также может регистрировать сам пациент или родственники в домашних условиях — самоконтроль АД (СКАД). Суточное мониторирование АД проводят медицинские работники амбулаторно или в условиях стационара. Клиническое измерение АД имеет наибольшую доказательную базу для обоснования классификации уровней АД, прогноза рисков, оценки эффективности терапии. Точность измерения АД и, соответственно, гарантия правильной диагностики АГ, определения ее степени тяжести зависят от соблюдения правил по его измерению.

Для измерения АД имеет значение соблюдение следующих условий.

Положение больного

Сидя в удобной позе; рука на столе и находится на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 443 29.10.2015 12:27:20
Process Black

Условия измерения АД

- Исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием.
- Рекомендуется не курить в течение 30 мин до измерения АД.
- Отменяется прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли.
- АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин.

Оснащение

- Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; для взрослых лиц применяется манжета шириной 12–13 см и длиной 30–35 см (средний размер); но необходимо иметь в наличии большую и маленькую манжету для полных и худых рук соответственно.
- Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

Кратность измерения

- Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин; при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. производят одно дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимается минимальное из трех измерений.
- Для диагностики АГ при небольшом повышении АД повторное измерение (2–3 раза) проводят через несколько месяцев.
- При выраженном повышении АД и наличии ПОМ, высоком и очень высоком риске ССО повторные измерения АД проводят через несколько дней.

Техника измерения

- Быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего САД (по исчезновению пульса).
- АД измеряют с точностью до 2 мм рт. ст.
- Снижать давление в манжете со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в 1 секунду.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 444 29.10.2015 12:27:20
Process Black

- Уровень давления, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова).
- Уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) соответствует ДАД; у детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, когда невозможно определить 5 фазу, следует попытаться определить 4 фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов.
- Если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.
- При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем измерения проводят на той руке, на которой АД выше.
- У больных старше 65 лет при наличии СД и у лиц, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), следует также произвести измерение АД через 2 мин пребывания в положении стоя.
- Целесообразно измерять АД на ногах, особенно у больных моложе 30 лет; измерение проводится с помощью широкой манжеты (той же, что и у лиц с ожирением); фонендоскоп располагается в подколенной ямке; для выявления окклюзирующих поражений артерий и оценки лодыжечно-плечевого индекса измеряют САД с помощью манжеты, расположенной на лодыжке, и/или ультразвуковым методом.
- Частота сердечных сокращений подсчитывается по пульсу на лучевой артерии (минимум за 30 секунд) после второго измерения АД в положении сидя.

Измерение АД в домашних условиях

Показатели АД, полученные в домашних условиях, могут стать ценным дополнением к клиническому АД при диагностике АГ и контроле за эффективностью лечения, но предполагают применение других нормативов. Принято считать, что величина АД 140/90 мм рт. ст., измеренная на приеме у врача, соответствует АД примерно 130–135/85 мм рт. ст. при измерении дома. Оптимальная величина АД при самоконтроле составляет 130/80 мм рт. ст. Для СКАД могут быть использованы традиционные тонометры со стрелочными ма-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 445 29.10.2015 12:27:21
Process Black

нометрами, но в последние годы предпочтение отдается автоматическим и полуавтоматическим приборам для домашнего применения, прошедшим строгие клинические испытания для подтверждения точности измерений. Следует с осторожностью трактовать результаты, полученные с помощью большинства имеющихся в настоящее время приборов, которые измеряют АД на запястье; необходимо также иметь в виду, что приборы, измеряющие АД в артериях пальцев кисти, отличает низкая точность получаемых при этом значений АД. Величины АД, полученные при СКАД, позволяют точнее судить о прогнозе ССО. Проведение его показано при подозрении на изолированную клиническую АГ (ИКАГ) и изолированную амбулаторную АГ (ИААГ), при необходимости длительного контроля АД на фоне медикаментозного лечения, при АГ, резистентной к лечению. СКАД может применяться при диагностике и лечении АГ у беременных, пациентов с СД, пожилых лиц.

СКАД обладает следующими достоинствами:

- дает дополнительную информацию об эффективности АГТ;
- улучшает приверженность пациентов к лечению;
- измерение проводится под контролем пациента, поэтому, в отличие от СМАД, полученные цифры АД вызывают меньше сомнений по поводу надежности работы аппарата и условий измерения АД.

СКАД не может быть рекомендован в следующих ситуациях:

- измерение вызывает беспокойство у пациента;
- пациент склонен использовать полученные результаты для самостоятельной коррекции терапии.

Вместе с тем необходимо учитывать, что СКАД не может дать информацию об уровнях АД в течение «повседневной« дневной активности, особенно у работающей части населения, и в ночные часы.

Суточное мониторирование АД

Клиническое АД является основным методом определения величины АД и стратификации риска, но СМАД имеет ряд определенных достоинств:

- дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и ночные часы;
- позволяет уточнить прогноз ССО;
- более тесно связано с изменениями в органах-мишенях исходно и наблюдаемой их динамикой в процессе лечения;

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 446 29.10.2015 12:27:21
Process Black

- более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии, так как позволяет уменьшить эффект «белого халата» и плацебо.

СМАД предоставляет важную информацию о состоянии механизмов сердечно-сосудистой регуляции, в частности позволяет определять суточный ритм АД, ночную гипотензию и гипертензию, динамику АД во времени и равномерность антигипертензивного эффекта препаратов.

Ситуации, в которых выполнение СМАД наиболее целесообразно:

- повышенная лабильность АД при повторных измерениях, визитах или по данным самоконтроля;
- высокие значения клинического АД у пациентов с малым числом ФР и отсутствием характерных для АГ изменений органов-мишеней;
- нормальные значения клинического АД у пациентов с большим числом ФР и/или наличием характерных для АГ изменений органов-мишеней;
- большие отличия в величине АД на приеме и по данным самоконтроля;
- резистентность к АГТ;
- эпизоды гипотензии, особенно у пожилых пациентов и больных СД;
- АГ у беременных и подозрение на преэклампсию.

Для проведения СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие строгие клинические испытания по международным протоколам для подтверждения точности измерений. При интерпретации данных СМАД основное внимание должно быть уделено средним значениям АД за день, ночь и сутки (и их соотношениям). Остальные показатели представляют несомненный интерес, но требуют дальнейшего накопления доказательной базы.

Изолированная клиническая АГ

У некоторых лиц при измерении АД медицинским персоналом регистрируемые величины АД соответствуют АГ, тогда как показатели СМАД или АД, измеренного в домашних условиях, остаются в пределах нормальных величин, т.е. имеет место АГ «белого халата», или что более предпочтительно «изолированная клиническая АГ». ИКАГ выявляется примерно у 15% лиц в общей популяции. У

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 447 29.10.2015 12:27:21
Process Black

этих лиц риск ССО меньше, чем у больных АГ. Однако по сравнению с нормотониками у этой категории лиц чаще наблюдаются органные и метаболические изменения. Достаточно часто ИКАГ со временем трансформируется в обычную АГ. Предвидеть возможность выявления АГ в каждом конкретном случае сложно, однако чаще ИКАГ наблюдается при АГ 1 степени у женщин, пожилых, некурящих лиц, недавно выявленной АГ и небольшом числе измерений АД в амбулаторных и клинических условиях.

Диагностику ИКАГ проводят на основании данных СКАД и СМАД. При этом наблюдается повышение клинического АД при повторных измерениях (как минимум трижды), тогда как показатели СКАД (среднее значение АД за 7 дней измерения) и СМАД находятся в пределах нормы (таблица 1). Диагностика ИКАГ, по данным СКАД и СМАД, может не совпадать, причем особенно часто это наблюдается у работающих пациентов. В этих случаях необходимо ориентироваться на данные СМАД. Установление данного диагноза требует проведения исследования для уточнения наличия ФР и ПОМ. У всех пациентов с ИКАГ необходимо использовать немедикаментозные методы лечения АГ. При наличии высокого и очень высокого риска ССО рекомендуется начать АГТ.

Изолированная амбулаторная АГ

Обратным феноменом для ИКАГ является «изолированная амбулаторная АГ» (ИААГ), или «маскированная» АГ, когда при измерении АД в медицинском учреждении выявляются нормальные величины АД, но результаты СКАД и/или СМАД указывают на наличие АГ. Информация об ИААГ пока весьма ограничена, но известно, что она выявляется примерно у 12–15% лиц в общей популяции. У этих пациентов по сравнению с нормотониками чаще выявляются ФР, ПОМ, а риск ССО практически такой же, как у пациентов с АГ.

Центральное АД

В артериальном русле наблюдаются сложные гемодинамические явления, приводящие к появлению так называемых «отраженных» пульсовых волн преимущественно от резистивных сосудов, и их суммации с основной (прямой) пульсовой волной, возникающей при выбросе крови из сердца. Суммация прямой и отраженных волн в фазу систолы приводит к формированию феномена «аугментации» (усиления) САД. Сумма прямой и отраженных волн отличается на

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 448 29.10.2015 12:27:21
Process Black

разных сосудах, в результате АД (в первую очередь САД) отличается в различных магистральных сосудах и не совпадает с измеренным на плече. Так, хорошо известен факт, что в норме САД на нижних конечностях превосходит САД, измеренное на плече, на 5–20%. Большое прогностическое значение имеет АД в восходящей или центральной части аорты или «центральное» АД. В последние годы появились специальные методики (например, апланационная тонометрия лучевой или сонной артерии), которые позволяют исходя из количественной сфигмограммы и АД, измеренного на плече, рассчитывать центральное АД. Исследования показали, что это расчетное центральное АД в аорте может оказаться ценным при оценке эффективности проводимой терапии и, по-видимому, позволит выявить дополнительную группу пациентов с «псевдогипертонией», у которых имеет место нормальное центральное давление, но повышенное АД на плече из-за аномально высокой суммы прямой и отраженной волн давления в верхних конечностях. У пожилых больных большой вклад в повышение АД в плечевой артерии относительно АД в аорте вносит повышение жесткости ее стенки. Эти факты, несомненно, необходимо учитывать, но доказательная база в отношении преимуществ расчетного центрального давления перед традиционным АД, измеряемым на плече, требует проведения дальнейших полномасштабных исследований.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 449 29.10.2015 12:27:22
Process Black

Приложение 2.

ГОСТ Р 52623.1-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования» (утв. Приказом Ростехрегулирования от 04.12.2008 № 359-ст)

10. Технология выполнения простой медицинской услуги функционального назначения Измерение артериального давления на периферических артериях (А02.12.002)

Технология измерения артериального давления на периферических артериях входит в ТВПМУФО и имеет код А02.12.002 по [1].

Содержание требований, условия выполнения, требования по реализации и алгоритм выполнения технологии приведены в таблице.

Таблица.

ТВПМУФО измерение артериального давления на периферических артериях

Содержание требования, условия	Требования по реализации, алгоритм выполнения
1. Требования к специалистам и вспомогательному персоналу, включая следующие требования:	
1.1. Перечень специальностей (кто участвует в выполнении услуги)	Специалист, имеющий диплом установленного образца об окончании среднего профессионального медицинского образовательного учреждения по специальностям: “Лечебное дело”, “Акушерское дело”, “Сестринское дело”. Специалист, имеющий диплом установленного образца об окончании высшего образовательного учебного заведения по специальностям: “Лечебное дело”, “Педиатрия”, “Стоматология”.
1.2. Дополнительные или специальные требования к специалистам и вспомогательному персоналу	Имеются навыки выполнения данной простой медицинской услуги

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Содержание требования, условия	Требования по реализации, алгоритм выполнения
1. Требования к обеспечению безопасности труда медицинского персонала:	
1.1. Требования по безопасности труда при выполнении услуги	До и после проведения исследования провести гигиеническую обработку рук
2. Условия выполнения простой медицинской услуги	Амбулаторно-поликлинические. Стационарные. Санаторно-курортные. Транспортировка в условиях “скорой медицинской помощи”
3. Функциональное назначение простой медицинской услуги	Диагностическое. Профилактическое
4. Материальные ресурсы:	
4.1. Приборы, инструменты, изделия медицинского назначения	Прибор для измерения артериального давления (прошедший ежегодную поверку средств измерения), соответствующий ростовозрастным показателям пациента, разрешенный к применению в Российской Федерации и поверенный. Стетофонендоскоп (при аускультативном определении тонов Короткова). Кушетка (при измерении артериального давления в положении лежа). Стул (при измерении артериального давления в положении сидя). Стол
4.2. Реактивы	Не требуются
4.3. Иммунобиологические препараты и реагенты	То же
4.4. Продукты крови	-“-
4.5. Лекарственные средства	Антисептическое или дезинфицирующее средство для обработки мембраны стетофонендоскопа.
4.6. Прочий расходуемый материал	Салфетки марлевые однократного применения
5. Характеристика методики выполнения простой медицинской услуги:	Основным неинвазивным методом измерения артериального давления является аускультативный.
5.1. Алгоритм исследования артериального давления на периферических артериях	**1. Подготовка к процедуре:** 1.1. Проверить исправность прибора для измерения артериального давления в соответствии с инструкцией по его применению. 1.2. Представиться пациенту, объяснить цель и ход процедуры. 1.3. Обработать руки гигиеническим способом, осушить. 1.4. Придать пациенту удобное положение, усадить или уложить его.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 451 29.10.2015 12:27:22
Process Black

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Содержание требования, условия	Требования по реализации, алгоритм выполнения
6. Характеристика методики выполнения простой медицинской услуги: 6.1. Алгоритм исследования артериального давления на периферических артериях	**2. Выполнение процедуры:** 2.1. Обнажить руку пациента, расположив ее ладонью вверх, на уровне сердца. 2.2. Наложить манжету прибора для измерения артериального давления на плечо пациента. Между манжетой и поверхностью плеча должно помещаться два пальца (для детей и взрослых с маленьким объемом руки - один палец), а ее нижний край должен располагаться на 2,5 см выше локтевой ямки. 2.3. Наложить два пальца левой руки на предплечье в месте прощупывания пульса. 2.4. Другой рукой закрыть вентиль груши прибора для измерения артериального давления. Постепенно произвести нагнетание воздуха грушей прибора для измерения артериального давления до исчезновения пульса. Этот уровень давления, зафиксированный на шкале прибора для измерения артериального давления, соответствует систолическому давлению. 2.5. Спустить воздух из манжеты прибора для измерения артериального давления и подготовить прибор для повторного накачивания воздуха. 2.6. Мембрану стетофонендоскопа поместить у нижнего края манжеты над проекцией плечевой артерии в области локтевой впадины, слегка прижав к коже, но не прилагая для этого усилий. 2.7. Повторно накачать манжету прибора для измерения артериального давления до уровня, превышающего полученный результат при пальцевом измерении по пульсу на 30 м рт. ст. 2.8.Сохраняя положение стетофонендоскопа, начать спускать воздух из манжеты со скоростью 2-3 мм рт. ст./с. При давлении более 200 мм рт. ст. допускается увеличение этого показателя до 4-5 мм рт. ст./с. 2.9.Запомнить по шкале на приборе для измерения артериального давления появление первого тона Короткова - это систолическое давление, значение которого должно совпадать с оценочным давлением, полученным пальпаторным путем по пульсу. 2.10. Отметить по шкале на приборе для измерения артериального давления прекращение громкого последнего тона Короткова - это диастолическое давление. Для контроля полного исчезновения тонов продолжать аускультацию до снижения давления в манжете на 15-20 мм рт. ст. относительно последнего тона. 2.11. Снять манжету прибора для измерения артериального давления с руки пациента.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 452 29.10.2015 12:27:23
Process Black

Содержание требования, условия	Требования по реализации, алгоритм выполнения
6. Характеристика методики выполнения простой медицинской услуги:	
6.1. Алгоритм исследования артериального давления на периферических артериях	**3. Окончание процедуры:** 3.1. Сообщить пациенту результат измерения артериального давления. 3.2. Обработать мембрану прибора для измерения артериального давления антисептическим или дезинфицирующим средством. 3.3. Обработать руки гигиеническим способом, осушить. Записать результаты в соответствующую медицинскую документацию. Об изменении артериального давления у пациента сообщить врачу
7. Дополнительные сведения особенностях выполнения методики:	
7.1. Условия измерения артериального давления	Измерение должно проводиться в спокойной комфортной обстановке при комнатной температуре, после адаптации пациента к условиям кабинета в течение не менее 5- 10 мин. За один час до измерения следует исключить прием пищи, курение, прием тонизирующих напитков, алкоголя, применение симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли.
7.2. Положение пациента	Артериальное давление допускается определять в положении “сидя” (наиболее распространено), “лежа” и “стоя”, однако во всех случаях необходимо обеспечить положение руки, при котором середина манжеты находится на уровне сердца. Каждые 5 см смещения середины манжеты относительно уровня сердца приводят к превышению или занижению значений измерения артериального давления на 4 мм рт. ст. В положении “сидя” измерение проводят у пациента, располагающегося в удобном кресле или на стуле, с опорой на спинку, с исключением скрещивания ног. Необходимо учитывать, что глубокое дыхание приводит к повышенной изменчивости артериального давления, поэтому необходимо информировать об этом пациента до начала измерения. Рука пациента должна быть удобно расположена на столе рядом со стулом и лежать неподвижно с упором в области локтя до конца измерения. При недостаточной высоте стола необходимо использовать специальную подставку для руки. Не допускается положение руки “на весу”. Для проведения измерения артериального давления в положении “стоя” необходимо использовать специальные упоры для поддержки руки либо во время измерения поддерживать руку пациента в районе локтя.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Содержание требования, условия	Требования по реализации, алгоритм выполнения
7. Дополнительные сведения особенностях выполнения методики:	
7.3. Кратность измерений	Повторные измерения проводятся с интервалом не менее 2 мин. Во время первого визита пациента необходимо измерить артериальное давление на обеих руках. В дальнейшем целесообразно проводить эту процедуру только на одной руке, всегда отмечая, на какой именно. При выявлении устойчивой значительной асимметрии (более 10 мм рт. ст. для систолического артериального давления и 5 мм рт. ст. - для диастолического артериального давления) все последующие измерения проводят на руке, где по результатам измерения были получены более высокие значения артериального давления. В противном случае измерения проводят, как правило, на “нерабочей” руке. Если первые два измерения артериального давления отличаются между собой не более чем на 5 мм рт. ст., измерения прекращают и за уровень артериального давления принимают среднее значение этих величин. Если значения отличаются друг от друга более чем на 5 мм рт. ст., проводят третье измерение, которое сравнивают по приведенным выше правилам со вторым, а затем, при необходимости, и четвертым измерением. Если в ходе этого цикла выявляется прогрессивное снижение артериального давления, то необходимо дать дополнительное время для расслабления пациента. Если отмечаются разнонаправленные колебания артериального давления, то дальнейшие измерения прекращают и вычисляют среднее трех последних измерений (при этом исключают максимальные и минимальные значения артериального давления).
7.4. Особенности выполнения методики у детей до 18 лет	Артериальное давление рекомендуется измерять в одни и те же часы суток, после 10-15-минутного отдыха, на правой руке (первый раз на обеих руках), трехкратно с интервалом в 3 мин. Предпочтительнее располагать манжету на уровне сердца. Для определения артериального давления у детей используют возрастные манжеты. Ширина манжеты должна составлять половину окружности плеча ребенка. Манжета тонометра должна соответствовать возрасту и должна быть равна 1/2 окружности плеча. Выпускаются специальные, соответствующие возрасту манжеты шириной 3,5-13 см.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 454 29.10.2015 12:27:23
Process Black

Содержание требования, условия	Требования по реализации, алгоритм выполнения
7. Дополнительные сведения особенностях выполнения методики: 7.4. Особенности выполнения методики у детей до 18 лет	Размеры манжеты для измерения артериального давления: до 1 года — 2,5 см; от 1 до 3 лет — 5–6 см; от 4 до 7 лет - 8–8,5 см; от 8 до 9 лет — 9 см; от 10 до 13 лет — 10 см; от 14 до 18 лет — 13 см. Новорожденным детям измерение артериального давления проводят на голени манжетой М-130, на бедре - манжетой М-180, на височной артерии - М-55. Измерение артериального давления с использованием автоматических тонометров проводится в соответствие с инструкцией к прибору
8. Достигаемые результаты и их оценка	Оценку результатов проводят сопоставлением полученных данных с установленным нормативами (для относительно здорового человека): Нормотензия Гипертензия День < 135/85 ≥ 140/90 Ночь < 120/70 ≥ 125/75 Значение артериального давления у детей (нормотензия): - новорожденные — 7 0/85; - дети от одного года до 5 лет — 80 + 2п; - дети от 5 до 15 лет - 100 + п (п - число лет)
9. Особенности информированного согласия пациента при выполнении методики и дополнительная информация для пациента или его законного представителя	Пациент должен быть информирован о предстоящем исследовании. Информация об измерении артериального давления, сообщаемая ему медицинским работником, включает в себя сведения о цели данного исследования. Письменного подтверждения согласия пациента или его законного представителя на измерение артериального давления не требуется, так как данный диагностический метод не является потенциально опасным для жизни и здоровья пациента

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 455 29.10.2015 12:27:23
Process Black

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Содержание требования, условия	Требования по реализации, алгоритм выполнения
10. Параметры оценки и контроля качества выполнения методики	Отсутствие отклонений от алгоритма выполнения измерения. Результаты измерения получены и правильно интерпретированы. Наличие записи о результатах выполнения назначения в медицинской документации. Своевременность выполнения процедуры (в соответствии со временем назначения). Удовлетворенность пациента качеством предоставленной медицинской услуги
11. Стоимостные характеристики технологий выполнения простой медицинской услуги	Коэффициент УЕТ врача — 1,5. Коэффициент УЕТ медицинской сестры — 1,5
12. Графическое, схематические и табличное представление технологий выполнения простой медицинской услуги	Не требуются
13. Формулы, расчеты, номограммы, бланки и другая документация (при необходимости)	Не требуются

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 456 29.10.2015 12:27:23
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Абирова Э.С., Горбунов В.М., Деев А.Д.** [и др.]. Взаимосвязь параметров суточного мониторирования артериальной ригидности и показателей ультразвуковой допплерографии брахицефальных сосудов при оценке эффективности антигипертензивной терапии. // Профилактическая медицина. — 2012. — № 2. — С. 3–4.
2. **Агафонов А.Н., Хозяинова Н.Ю., Петрущенкова О.В.** Опыт лечения артериальной гипертонии в амбулаторных условиях: клинический случай // Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 78–81.
3. **Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д.** и др. Эффективность фелодипина и приверженность к терапии больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. Фарматека. — 2011. — № 5. — С. 96–102.
4. **Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М.** Влияние основных социальных и демографических характеристик у мужчин и женщин с артериальной гипертонией 1–2–й степени на сезонную динамику артериального давления // Профилактическая медицина. — 2014. — № 2. — С. 8.
5. **Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М.** [и др.]. Влияние качества жизни на сезонную вариабельность амбулаторного артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией // Профилактическая медицина. — 2014. — № 3. — С. 18–23.
6. **Андреева Г.Ф., Молчанова О.В., Деев А.Д.** Социальные и демографические показатели, влияющие на степень выраженности сезонной динамики артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — № 13. — С. 9–10.
7. **Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М.** Социальная поддержка влияет на степень выраженности сезонной вариабельности артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертонией // X Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония как фактор риска сердечно — сосудистых заболеваний». Тезисы. — М., 2014. — 72 с.
8. **Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М.** [и др.]. Социальная поддержка взаимосвязана с выраженностью сезонных колебаний показателей амбулаторного артериального давления больных с артериальной гипертензией // Профилактическая медицина. — 2013. — № 2. — С. 7–8.
9. **Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М.** [и др.]. Влияние длительной антигипертензивной терапии на выраженность «эффекта белого халата» у больных со стабильной артериальной гипертензией. // Профилактическая медицина. — 2013. — № 2. — С. 45–48.
10. **Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М.** [и др.]. Эффект белого халата у больных со стабильной артериальной гипертонией: психологические предикторы, динамика на фоне длительной антигипертензивной терапии. // Кардиосоматика. — 2013. — № 3. — С. 33–37.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 457 29.10.2015 12:27:23
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

11. **Анисимов В.Н.** Эпифиз, мелатонин и старение // Хронобиология и хрономедицина: руководство. — М., 2012. — С. 284–332.
12. **Бакирова Н.М.** Особенности ишемических изменений сердца при артериальной гипертензии в пожилом возрасте: по данным холтеровского мониторирования ЭКГ / Н.М. Бакирова // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. — 2010. — № 22. — С. 62–66.
13. **Бакшеев В.И.** Мелатонин в системе нейрогуморальной регуляции у человека / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. — 2011. — № 1. — С. 4–10.
14. **Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д.** [и др.]. Динамика артериальной гипертонии и ее влияние на смертность в российской популяции // Системные гипертензии, Т. 11. — 2014. — № 4. — С. 17–21.
15. **Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д.** [и др.]. Артериальная гипертензия среди мужчин и женщин Москвы в различные временные периоды // Артериальная гипертензия. — 2013. — № 2. — С. 102–108.
16. **Барсуков А.В., Васильева И.А., Шустов С.Б.** Постпрандиальное снижение артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией: актуальные вопросы патогенеза и лечения // Системные гипертензии. — 2013. — № 1 — С. 18–24.
17. **Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А.** [и др.]. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет : распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. 13. — № 4. — С. 4–14.
18. **Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В.** [и др.]. Научно–организационный комитет проекта эссе–РФ. Эпидемиология сердечно — сосудистых заболеваний в различных регионах России. Обоснование и дизайн исследования. // Профилактическая медицина, Т. 16. — 2013. — № 6. — С. 25–34.
19. **Бойцов С.А.** Структура факторов сердечно — сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, — 2012. — № 11. — С. 11–16.
20. **Бойцов С.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Лукьянов М.М.** Повышенная жесткость артерий — значимый, но не обязательный фактор наличия артериальной гипертонии у лиц старше 60 лет. // Терапевтический архив, — 2011, — N9, — С. 5–9.
21. **Бойцов С.А., Багмет А.Д., Линчак Р.М.** Артериальная гипертензия мирного и военного времени. — М. : Медика, 2007. — 411 с.
22. **Бреус Т.К.** Космическая и земная погода и их влияние на здоровье и самочувствие людей. Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: сб. / Т.К. Бреус // РАН, Ин–т космических исслед. — М. — Вып. 2. Физические подходы и клиническая практика. — 2010. — С. 99–110.
23. **Ваховская Т.В., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М.** [и др.]. Особенности жесткости артериальных сосудов и уровня в крови конечных продуктов гликирова-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 458 29.10.2015 12:27:24
Process Black

ния у больных артериальной гипертонией в сочетании с каротидным атеросклерозом. Клиническая медицина. — 2013. — N5. — С. 5–9.

24. **Виноградова И.А., Анисимов В.** Световой режим, препараты эпифиза, старение и продолжительность жизни. — Петрозаводск: ПетроПресс, 2012. — 444 с.
25. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самцов крыс / И.А. Виноградова, А.В. Букалев, М.А. Забежинский [и др.] // Вопросы онкологии, Т. 54. — 2008. — № 1. — С. 70–77.
26. **Волков В.С.** Эссенциальная артериальная гипертония и артериальная гипертония при метаболическом синдроме / В.С. Волков, О.Б. Поселюгина // Клиническая медицина. — 2011. — № 2. — С. 64–65.
27. **Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Бараташвили В.Л.** [и др.]. Гипертонические кризы: лечебно–диагностическая тактика на догоспитальном этапе // Фарматека. — 2012. — № 20. –С. 68–73.
28. **Гиляревский С.Р.** Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно — сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией: фармакологические аспекты // Системные гипертензии. — 2014. — № 3. — С. 88–95.
29. **Глезер М.Г.** Пульсовое АД: почему это важно? М. : Медиком, 2013. — С. 1–2.
30. **Горбунов В.М.** Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М., «Логосфера», 2015., 222 с.
31. **Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Деев А.Д.** Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертонией // Исследование ПРОРЫВ 2 : Часть II. АтосферА. // Новости кардиологии. — 2014. — № 2. — С. 1–7.
32. **Горбунов В.М.** Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинина // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 5. — С. 98–104.
33. **Горбунов В.М.** Современные представления о вариабельности артериального давления // Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. — 2012. — № 8. — С. 810–818.
34. **Горбунов В.М., Смирнова М.И.** Как диагностировать скрытую артериальную гипертонию? Нижний Новгород, Деком, 2012, — 61 с.
35. **Гороховская Г.Н., Юн В.Л.** Современные возможности монотерапии артериальной гипертензии при коморбидной патологии // Системные гипертензии. — 2014. — № 3. — С. 29–33.
36. **Деришева Д.А., Гуляева Л.Ф.** Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка. / Д.А. Яхонтов // Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 16–22.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 459 29.10.2015 12:27:24
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

37. **Драпкина О.М.** Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов с метаболическим синдромом. // Фарматека. — 2010. — № 8. — С. 39–44.
38. **Ермолаева А.С., Максимов М.Л., Дралова О.В.,** [и др.]. Дислипидемия у пациента с артериальной гипертензией: комбинированная терапия гиполипидемическими и антигипертензивными лекарственными средствами // Фарматека. — 2014. — № 6. — С. 30–34.
39. **Жернакова Ю.В., Чазова И.Е.** Особенности лечения артериальной гипертонии у женщин в перименопаузе // Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 5–11.
40. **Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е.** Риск поражения органов–мишеней у больных артериальной гипертонией с разным числом компонентов метаболического синдрома // Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 40–45.
41. **Жернакова Ю.В., Чазова И.Е.** Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Системные гипертензии. — 2014. — № 2. — С. 36–40.
42. **Житникова В.М.** Артериальная гипертензия: курс на эффективное комбинированное лечение // РМЖ. — 2011. — № 26. — С. 1667–72.
43. **Заболотских И.Б.** [и др.]. Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями : рук. для врачей в 3 т. / под ред. И.Б. Заболотских. — М. : Практ. медицина, Т.2. — 2014. — 230 с.
44. **Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М.** [и др.]. Оценка качества назначения антигипертензивных препаратов больным артериальной гипертонией, не имеющих сочетанной сердечно — сосудистой патологии, в рамках амбулаторно–поликлинического регистра РЕКВАЗА // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — № 10. — С. 378–383.
45. **Задионченко В.С. Шехян Т.Г., Тимофеева Н.Ю.** и др. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии // РМЖ — 2011. — № 26. — С. 1630–40.
46. **Замотаев Ю.Н.** Применение мелаксена в комплексной терапии артериальной гипертонии у лиц, работающих на конвейерном производстве / Ю.Н. Замотаев, А.Х. Еникеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина, Т. 87 — 2009. — № 6. — С. 46–49.
47. **Заславская Р.М., Щербань Э.А., Тайблюм М.М.** Оптимизация лечения метео — и магниточувствительных больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с использованием адаптогенов. — М.: «Медпрактика–М», 2012. — 256 с.
48. **Заславская Р.М.** Влияние мелаксена (мелатонина) на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, С.И. Логвиненко // Человек и лекарство : сб. материалов XV Рос. нац. конгр., Москва, 14–18 апр. 2008 г. : тез. докл. / Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. — М., 2008. — С. 125–126.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 460 29.10.2015 12:27:24
Process Black

49. **Заславская Р.М.** Влияние мелатонина на циркадианную организацию артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, С.И. Логвиненко // 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований : тез. докл. всерос. науч.–практ. конф., Санкт–Петербург, 24–25 апр. 2008 г. — СПб., 2008. — С. 15–16.
50. Исследование характера связей физиологических и психофизиологических показателей организма с метеорологическими и геомагнитными факторами / Т.А. Зенченко, П.А. Цандеков, П.Е. Григорьев [и др.] // Геофизические процессы и биосфера, Т.7. — 2008. — № 3. — С. 25–36.
51. **Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д.** Влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторирования и самоконтроля у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. // Исследование ПРОРЫВ2: АтмосферА // Новости кардиологии. — 2014. — № 1. — С. 1–6.
52. **Карпов Ю.А.** Комбинированная анти–гипертензивная терапия — приоритетные направления в лечении артериальной гипертонии // РМЖ 2011. № 26. С. 1568–72.
53. **Киселева Н., Ежов М.В., Аджемян Н.А.** Нарушение ретинальной циркуляции при артериальной гипертензии. Фарматека. — 2014. — № 20. — С. 14–18.
54. **Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А.** [и др.]. Влияние фиксированной комбинации периндоприл А/амлодипин на Меж– и внутривизитную вариабельность артериального давления и частоты сердечных сокращений в реальной клинической практике в российской наблюдательной программе КОНСТАНТА. // Кардиология (Kardiologiia). — 2014. — № 1. — С. 34–40.
55. **Коновалов С.С.** Мелатонин — дирижер здоровья : медицина, которую мы не знаем / С.С. Коновалов, И.М. Кветной. — Санкт–Петербург : Прайм–Еврознак, 2013. — 160 с.
56. **Кроненберг Генри М., Мелмед Шломо, Полонски Кеннет С.** [и др.] Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко ; пер. с англ. — М. : Рид Элсивер, 2010. — 208 с.
57. **Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б.** [и др.]. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV) // Системные гипертензии. — 2015. — № 1. — С. 19–25.19
58. **Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л.** и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 98–103.
59. **Леонтьева И.В.** Артериальная гипертензия у детей и подростков / И.В. Леонтьева, А.А. Александров, В.Б. Розанов. — М. : Викас–принт, 2010. — 36 с.
60. **Лукьянов М.М, Голиков А.П.** Гипертонический криз: основные проблемы лечения и профилактики. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 10. — С. 136–137.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 461 29.10.2015 12:27:25
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

61. **Лямина С.В., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н.** [и др.]. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертонии // Журнал «Фундаментальные исследования» — 2009. — № 10. — С 16–20.
62. **Макарова В.И., Косенкова О.И., Ефимова Н.В.** [и др.]. Синдром артериальной гипертензии в подростковом возрасте и качество жизни. / Северный государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии. // Детская медицина северо–запада. — 2011. — № 3. — С. 36–42.
63. **Максимов М.А., Малыхина А.И.** Клиническая эффективность блокатора медленных кальцевых каналов третьего поколения лерканидипина в лечении больных артериальной гипертонией // Кардиология. — 2013. — № 6. — С. 91–96.
64. **Мамедов М.Н., Ковригина М.Н., Тогузова З.А.** Рациональный подход к лечению артериальной гипертонии у больных высоким сердечно — сосудистым риском и метаболическими нарушениями // Кардиология. — 2013. № 2. С. 99–104.
65. **Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д.** Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2–го типа: результаты проспективного исследования СКИФ–2 // Procardio. — 2010. — № 8. — С. 28–32.
66. **Мендель В.Э., Мендель О.И.** Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // Российский Медицинский Журнал. — 2010. — № 6. — С. 336–342.
67. **Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В.** Зависимость развития инсульта от артериальной гипертензии и вопросы выбора антигипертензивной терапии. // Фарматека. — 2014. –№ 13. — С. 8–13.
68. **Минушкина Л.О.** Новые возможности терапии неконтролируемой артериальной гипертензии // Фарматека. — 2013. — № 13. — С. 8–13.
69. **Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А., Рогоза А.Н.** Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла больных артериальной гипертонией 1–2–й степени различной степени сердечно — сосудистого риска. // Системные гипертензии. — 2014. — № 2. — С. 29–36.
70. **Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В.** [и др.]. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования эссе–РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Т. 13. — 2014. — № 6. — С. 4–11.
71. **Недогода С.В., Ледяева А.А., Цома В.В.** Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии // Фарматека. — 2011. — № 20. — С. 30–37.
72. Новые Российские рекомендации по артериальной гипертонии — приоритет комбинированной терапии / М.В. Архипов, Г.П. Арутюнов, С.А. Бойцов [и др.] // Кардиология, — 2011. — №9. — С. 92–96.
73. **Образцова Г.И., Полищук Т.В., Ковалев Ю. Р.** Гипертензия белого халата у детей и подростков как предиктор стабильной артериальной гипертензии // Детская медицина Северо–Запада, Т. 1. — 2010. — № 1. — С. 60–66.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 462 29.10.2015 12:27:25
Process Black

74. **Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е.** [и др.]. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика,Т. 10. — 2011. — № 1. — С. 9–13.
75. **Огарков М.Ю., Баранова М.Н., Скрипченко А.Е.** Практические аспекты применения фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии // Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 22–25.
76. **Остроумова О.Д., Дудаев В.Д., Фомина В.М.** Сочетание артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца –проблема номер один современной кардиологической практики // Системные гипертензии. — 2015. — № 1. — С. 70–75.
77. **Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф.** Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитной вариабельности артериального давления // Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 11–16.
78. **Остроумова О.Д., Копченов И.И.** Фиксированная комбинация антагониста кальция лерканидипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла: возможности применения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — № 2. — С. 137–141.
79. **Остроумова О.Д.** Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертонии // Терапевтический архив. — 2012. — № 10. — С. 91–97.
80. **Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Хворостяная И.В.** Вариабельность артериального давления — новая мишень для профилактики инсульта // Фарматека. — 2012. — № 14. — С. 39–44.
81. **Остроумова О.Д., Максимов М.Л.** Выбор комбинации ингибиторов АПФ и диуретиков в лечении артериальной гипертензии в новой редакции российских рекомендаций: фокус на лечение пожилых пациентов // Фарматека. — 2011. — № 8. — С 42–49.
82. **Перепеч Н.Б.** Лечение больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — новые возможности // Consilium medicum (Кардиология), Т. 13. –2011. — № 5. — С. 30–6.
83. **Перцов С.С.** Мелатонин в системных механизмах эмоционального стресса / С.С. Перцов. — М. : Изд–во РАМН, 2011. — 232 с.
84. **Погосова Н. В., Байчоров И. Х., Юферева Ю. М.** [и др.]. Качество жизни больных с сердечно — сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы // Кардиология. — 2010. — № 4. — С. 66–78.
85. **Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н.** [и др.]. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования "интерэпид") // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, — Т. 12. — 2013. — № 6. — С. 4–8.
86. **Поляков В.Я.** Клинико–метаболические, возрастные и биоритмологические аспекты особенностей суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией / В.Я. Поляков, Ю.А. Николаев // Клиническая медицина, — Т. 89. — 2011. — № 3. — С. 31–35.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 463 29.10.2015 12:27:26
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

87. **Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М.** Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях // Системные гипертензии. — 2014. — № 3. — С. 48–53.
88. **Поселюгина О.Б., Поселюгина Е.Б., Нахед Аль–Гальбан.** Почему с возрастом учащается встречаемость артериальной гипертензии? // Системные гипертензии. — 2014. — № 3. — С. 22– 24.
89. Профилактика и лечение артериальной гипертонии в амбулаторных условиях с использованием мобильной телефонной связи и интернет –технологий / А.Р. Киселев, В.А. Шварц, О.М. Посленкова [и др.] // Терапевтический архив. — 2011. — № 4. — С. 46–52.
90. **Рапопорт С.И.** Биологические ритмы, мелатонин и его роль в клинике внутренних болезней // Хронобиология и хрономедицина. — М., 2012. — С. 333–347.
91. **Рапопорт С.И.** Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус // Клиническая медицина, — Т. 89. — Ч. I. — 2011. — № 3. — С. 9–14.
92. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии // Системные гипертензии. –2013. — № 4. — С. 5–27.
93. **Родионов А.В.** Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 г. // Системные гипертензии. — 2013. — № 2. — С. 5–9.
94. Роль мелатонина в лечении больных сердечно–сосудистыми заболеваниями / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, Г.В. Лилица [и др.] // Хронобиология и хрономедицина : руководство. — М., 2012. — С. 363–378.
95. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвёртый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 1–32.
96. **Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г.** Мета–аналитический подход в изучении антигипертензивной эффективности индапамида с контролируемым высвобождением в терапии больных с артериальной гипертензией (по данным открытых исследований) // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 16, — С. 52–61.
97. **Симоненко В.Б., Спасский А.А., Михайлов А.А.** [и др.]. Артериальная гипертензия в экстремальных ситуациях: новый взгляд на старую проблему. Фарматека. — 2011. — № 14. — С. 36–41.
98. **Смирнова М.И., Платонова Е.М., Бритов А.Н.** [и др.]. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертонии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертонии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — № 10. –С. 481–487.
99. **Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А.** [и др.]. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Россий-

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 464 29.10.2015 12:27:26
Process Black

ской Федерации с различными климатическими характеристиками // Профилактическая Медицина. Часть 2. Основные результаты исследования 1423 пациентов. — 2014. — № 6. — С. 32–38.

100. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А. [и др.]. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками // Профилактическая медицина. Часть I. Дизайн и предварительные результаты исследования. — 2013. — № 6. — С. 71–78.

101. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Андреева Г.Ф. [и др.]. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно — сосудистых и бронхолегочных заболеваний. // Профилактическая Медицина. — 2012. — № 6. — С. 76–86.

102. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Деев А.Д. Предикторы скрытой неэффективности лечения артериальной гипертонии // Современные тенденции и перспективы развития курортного дела в Российской Федерации, — М., 2012. — С. 151–152.

103. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы / под ред. С.Н. Терещенко, Н.Ф. Плавунова. — М. : МЕДпресс–информ, 2013. — 207 с.

104. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. // Системные гипертензии. — 2014. — № 3. — С. 73–81.

105. Тюрина Т.В. Артериальная гипотензия как фактор риска смертности // Системные гипертензии. — 2008. — № 3. — С. 14–18.

106. Усанова А.А., Гурановаи Н.Н., Фазлова И.Х. [и др.]. Влияние факторов риска сердечно — сосудистых заболеваний на формирование АГ у лиц призывного возраста по данным кардиологического отделения ГБУЗ РМ «МРКБ» / Фарматека — 2014. — № 20. — С. 66–69.

107. Фомин В.В. Долгосрочное управление риском при артериальной гипертензии: фокус на периндоприл // Фарматека. — 2011. — № 8. — С. 8–12.

108. Фомин В.В. Антогонисты кальция: современный инструмент достижения целевого артериального давления. // Фарматека — 2011. — № 14. — С. 12–19.

109. Фомин В.В. Артериальная гипертензия высокого риска: на пути к оптимизации лечения // Фарматека. — 2011. — № 20. — С 11–15.

110. Фомин В.В., Северова М.М., Салдакеева А.В. Предгипертензия (повышенное нормальное артериальное давление): лечить или наблюдать ? // Фарматека. — 2010. — № 11. — С 24–30.

111. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Кадушина Е.Б., [и др.]. Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертонией медикаментозной терапии // Системные гипертензии. — 2014. — № 3. — С 11–16.

112. Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р. , Ослопов В.Н. Мембранные аспекты вегетативного реагирования больных артериальной гипертензией с различными суточными профилями у артериального давления // Фарматека. — 2010. — № 12. — С. 72–75.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 465 29.10.2015 12:27:26
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

113. Цфасман А.З. Профессия и гипертония. — М. : Эксмо, 2013. — 192 с.

114. Чазов Е.И. Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. — М. : Медиа –Медика, 2005. — 784 с.

115. Чазова И.Е. [и др.]. Легочная гипертензия / под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. — М. : Практика, 2015. — 928 с.

116. Чазова И.Е. Агеев Ф.Т., ФофановаТ.В. [и др.]. Обучение и самообразование пациента — важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению // Системные гипертензии. — 2014. — № 3. — С. 7–11.

117. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. [и др.]. Распространенность факторов риска сердечно — сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. // Кардиология, Т. 54. — 2014. – № 10.

118. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертонией. // Системные гипертензии. — 2010. — № 2. — С. 6–10.

119. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (российская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска // Системные гипертензии. — 2010. — № 2. — С. 41–48.

120. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. КЛИП–АККОРД: 4 года и 7796 пациентов — возможности полнодозовой комбинированной терапии артериальной гипертонии // Систем. гипертенз. — 2008. — № 1. — С. 4–6.

121. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2008: что нового? // Системные гипертензии. — 2008. — № 3. — С. 4–9.

122. Чазова И.Е. Новые возможности в лечении сердечно–сосудистых заболеваний: результаты исследования ONTARGET // Системные гипертензии. — 2008. — № 3. — С. 9–14.

123. Чернова И.М., Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Особенности факторов риска, механизмов развития, клинического течения и поражения органов–мишеней у больных артериальной гипертензией молодого возраста // Системные гипертензии. — 2012, — N3, — С. 60–65.

124. С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, М.В. Рагульская. Биоритмы и Космос: мониторинг космобиосферных связей. — М.: «Капитал Принт», 2013. — 442 с.

125. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Соловьева М.В. Рациональная терапия артериальной гипертензии с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 29–32.

126. Чумакова Е.А., Гапонова Н.И. Исследование взаимосвязи социальных и психологических характеристик больных артериальной гипертензией, частоты вызовов скорой медицинской помощи и приверженности пациентов лечению // Сиситемные гипертензии. — 2014. — № 2. — С. 5–9.

127. Шалыгин Л.Д. Суточные ритмы нейрогуморальной регуляции гемодинамики у больных артериальной гипертензией. — М. : РАЕН, 2012. — 190 с.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 466 29.10.2015 12:27:27
Process Black

128. Шалыгин Л.Д. Сезонная реабилитация кардиологических больных на курорте. — М. : РАЕН, 2011. — 247 с.

129. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. [и др.]. Анализ смертности от сердечно — сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 5. — С. 6–11.

130. Шальнова С.А., Концевая А.В., Карпов Ю.А. [и др.]. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска // Профилактическая медицина, Т. 15. — 2012. — № 6. — С. 64–68.

131. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Сравнительный анализ терапии артериальной гипертонии у мужчин и женщин по результатам исследования аккорд (акридилол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2 типа) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, Т. 7. — 2011.– № 3. — С. 288–293.

132. Шилов А.М. Артериальная гипертензия в условиях первичного звена здравоохранения: курс на эффективное лечение комбинированными антигипертензивными препаратами // Фарматека. — 2013. — № 13. — С. 54–60.

133. Шишкова В.Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга — от легких когнитивных нарушений к деменции. //Системные гипертензии. — 2014. — № 1. — С. 45–52.

134. Эффективность мелатонина при монотерапии и комплексном лечении больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Р.М. Заславская, Г.В. Лилица, Э.А. Щербань [и др.] // Материалы первого Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием, Владикавказ, 15–17 окт. 2008 г. ; РАН, Ин–т биомед. исслед. ВНЦ РАН и РСО–А, Сев.–Осетин, гос. мед. акад. Росздрава [и др.] ; ред. совет: / Ф.И. Комаров [и др.]. — Владикавказ, 2008. — С. 113–114.

135. Якушин С.С., Шальнова С.А., Потемкина Р.А. [и др.]. Опыт организации эпидемиологического исследования факторов риска неинфекционных заболеваний в Рязанской области (по результатам пилотного проекта Меридиан–ро // Профилактическая медицина, Т. 15. — 2012. — № 6. — С. 20–24.

136. [24–hour systolic wave increment index monitoring in patients with low–renin arterial hypertension]. [No authors listed] Ter Arkh. 2014;86(9):38–44. Russian.

137. [The experience with the application of the non–medicamental methods for the treatment of essential arterial hypertension in the adolescents presenting with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome]. [No authors listed] Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2014 Sep–Oct;(5):21–5. Russian.

138. Abirova E., Gorbunov V., Deev A., Kosmatova O. Effect of antihypertensive therapy on arterial stiffness parameters measured by the oscillometric device. J Hypertens Vol 31, e–Supplement A, June 2013:e378.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 467 29.10.2015 12:27:27
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

139. **Abirova E., Gorbunov V., Kosmatova O., Deev A.** 24–hour arterial stiffness parameters monitoring in estimation of antihypertensive therapy efficiency. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e326.
140. **Andreeva G., Gorbunov V., Deev A.** Visit–to–visit blood pressure variability is associated with demographic, social and psychological factors in patients with arterial hypertension. . J Hypertens 2014; 32, e–supplement 1:e 350.
141. **Andreeva G, Gorbunov V, Molchanova O.** Relationship between work place blood pressure level and emotional inteligence, psychological status in patients with arterial hypertension. . J Hypertens 2014; 32, e–supplement 1:e350.
142. **Andreeva G., Gorbunov V., Deev A.** Seasonal changes of visit–to–visit blood pressure variability patients with arterial hypertension. J Hypertens 2014; 32, e–supplement 1:e695.
143. **Andreeva G., Deev A., Isaikina O., Gorbunov V., Molchanova O., Lerman O., Dmitrieva N.** Quality of life may influence the severity of seasonal variations of the ambulatory blood pressure level in patients with arterial hypertension. J Hypertens Vol 31, e–Supplement A, June 2013:e129.
144. **Andreeva G., Deev A., Isaikina O., Gorbunov V., LukinaY.** Relationship between quality of life scores and the ambulatory blood pressure level in patients with arterial hypertension. J Hypertens Vol 31, e–Supplement A, June 2013:e240.
145. **Andreeva G., Lyusin D.., Deev A., Gorbunov V.** Seasonal variations of circadian ambulatory blood pressure indexes in patients with arterial hypertension. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e330–331.
146. **Andreeva G., Lyusin D.., Deev A., Gorbunov V., Lerman O.** Relationship between seasonal variations of ambulatory blood pressure indexes and psychological status in patients with arterial hypertension. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012: e332.
147. **Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL,** et al. Intensive blood–pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363:918–929.
148. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. J Hypertens 2011; 29: 623–635.
149. **Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA.** LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. JACCCardiovasc Imaging 2012; 5:837–848.
150. **Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z** et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. J Nephrol 2010; 23 (2): 189–93.
151. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects [Text] / D. Syrseloudis, C. Tsioufis, I. Andrikou [et al] // Hypertens Res. — 2011. — Vol. 34, № 1. — P. 120–125.
152. **At'kov OIu.** [Blood pressure in night shift workers: circadian rhythms and levels, and their seasonal variation]. Fiziol Cheloveka. 2012 Jan–Feb; 38(1): 88–91. Russian.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 468 29.10.2015 12:27:28
Process Black

153. **Banegas JR, Graciani A, de la Cruz–Troca JJ, Leon–Munoz LM, Guallar Castillon P, Coca A,** et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population–based study Hypertension 2012; 60: 898–905. 31:47–58.
154. **Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH.** Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random–effects metaanalyses of randomized trials. Circulation 2011; 123: 2799–2810.
155. **Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP.** What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of bloodpressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR ator Vastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT–TIMI) 22 trial. Circulation 2010; 122:2142–2151.
156. Based Hypertensiology. Newsletter Experts: M.V. Arkhipov, G.P. Arutyunov, S.A. Boitsov, A.S. Galyavich, Yu.A. Karpov, Zh.D. Kobalava, V.I. Makolkin, A.I. Martynov, D.V. Neberidze, S.V. Nedogoda, O.D. Ostroumova, E.V. Oshchepkova, O.G. Smolenskaya, S.A. Shal'nova, and I.E. Chazova Skynet@cyberleninka.ru Ассоциация "Открытая наука" Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? Kidney Int 2010; 77:194–200.
157. **Bhardwaj S, Verma N, Anjum B, Bhardwaj K.** Variations in 7–day/24–h circadian pattern of ambulatory blood pressure and heart rate of type 2 diabetes patients. J Diabetes Investig. 2014 Nov; 5(6):728–33. doi: 10.1111/jdi.12224. Epub 2014 Apr 2.
158. **Bi SH, Cheng LT, Zheng DX, Wang T.** Seasonal changes in blood pressure in chronic kidney disease patients. Clin Nephrol. 2010 Mar; 73(3):216–20.
159. **Bianga Katchunga P, Mongane Irenge J, Canwa R, Matabaro A, Nsimire S, Kabunga Q.** [Carotid intima–media thickness in the Congolese hypertensive in South Kivu.] Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2014 Dec 2. pii: S0003–3928(14)00201–7. doi: 10.1016/j.ancard.2014.11.001. [Epub ahead of print] French.
160. **Bibbins–Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L.** Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. NEngl J Med 2010; 362:590–599.
161. **Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS.** Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta–analysis. J Hypertens 2012; 30:1289–1299.
162. **Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH,** et al. Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. Arch Intern Med 2010; 170:126–135.
163. **Bolesch S, von Wegner F, Senft C, Lorenz MW.** Transcranial Ultrasound to Detect Elevated Intracranial Pressure: Comparison of Septum Pellucidum Undulations and Optic Nerve Sheath Diameter. Ultrasound Med Biol. 2015 Jan 28. pii: S0-301–5629(14)00844–8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.12.023. [Epub ahead of print].

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 469 29.10.2015 12:27:28
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

164. **Briet M** et al. Longitudinal study: Central pulse pressure is an independent determinant of end stage renal desease. JASN 2011.
165. **Campos RR, Oliveira–Sales E, Nishi EE, Paton JF, Bergamaschi CT.** Mechanisms of renal sympathetic activation in renovascular hypertension. Exp Physiol. 2015 Jan 29. doi: 10.1113/expphysiol.2014.079855. [Epub ahead of print].
166. **Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M.** Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12–year follow–up of the West of Scotland Study. Psychosom Med 2011; 73:737–742.
167. **Celli B, Decramer M, Leimer I** et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010; 137: 20–0.
168. **Chida Y, Steptoe A.** Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a metaanalysis of prospective evidence. Hypertension 2010; 55:1026–1032.
169. **Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M.** Noninvasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation–based algorithm. Am J Hypertens 2012; 25: 1226–1235.
170. **Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D** et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. Hypertension 2010; 56:91–98.
171. **Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Compbell JL.** Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and metaanalysis. Lancet 2012; 379:905–914.
172. **Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL.** Cost–effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. Heart 2010; 96:1920–1925.
173. **Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado–Rua S, Kochar M,** et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5:137–146.
174. **Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L.** Impactofresistance trainingon blood pressure and other cardiovascular risk factors: a metaanalysis ofrandomized, controlled trials. Hypertension 2011; 58:950–958.
175. **Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P.** Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:32–40.
176. **Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C,** et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two–drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens 2010; 28:1584–1590.
177. **Correia S, Rodrigues T, Barros H.** Assessing the Effect on Outcomes of Public or Private Provision of Prenatal Care in Portugal. Matern Child Health J. 2015 Jan 31. [Epub ahead of print].

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 470 29.10.2015 12:27:28
Process Black

178. **Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R.** Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. Heart 2011; 97:1758–1765.
179. **Cuspidi C., Ochoa J.P., Parati G.** Seasonal variatios in blood pressure: a complex phenomenon. J Hypertens. 2012; 30:1315–1320.
180. **de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM.** Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in highrisk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. J Hypertens 2012; 30:713–719.
181. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' : The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration [Text] // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31, № 19. — P. 2338–2350.
182. **Dixon DL, Donohoe KL, Ogbonna KC, Barden SM.** Current Drug Treatment of Hyperlipidemia in Older Adults. Drugs Aging. 2015 Jan 31. [Epub ahead of print].
183. **Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, Frank RN.** Blood pressure control for diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 31;1:CD006127.
184. **Dolan E., O'Brien E.** Blood pressure variability: Clarity for clinical practice. Hypertension 2010;56:179–81.
185. **Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB.** Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension 2011;57:689–694.
186. **Egorkina N.., Isaykina O., Gorbunov V., Deev A.** Clinical relevance of arterial stiffness oscillometric measurements in hypertensive patients. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e330.
187. **Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI,** et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature 2011; 478:103–109.
188. **Enakpene EO, Adebiyi AA, Ogah OS, Olaniyi JA, Aje A, Adeoye MA, Falase AO.** Non–invasive estimation of pulmonary artery pressures in patients with sickle cell anaemia in Ibadan, Nigeria: an echocardiographic study. Acta Cardiol. 2014 Oct;69(5):505–11.
189. **Escalante JP, Diez A, Figueroa Casas M, Lasave A, Cursack G, Poy C,** Rodríguez MS, Galuppo M, Zapata G. [Postpartum pulmonary hypertension.] Medicina (B Aires). 2015;75(1):44–47. Spanish.
190. **Estruch R, Ros E, Salas–Salvado J, Covas MID, Corella D,** et al., the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Eng J Med 2013;368:1279–1290.
191. **Fagard RH.** Physical activity, fitness, mortality. J Hypertens 2012; 30:1310–1312.
192. **Fagard RH.** Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2011; 53:404–411.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 471 29.10.2015 12:27:29
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

193. **Fagard RH, De Cort P.** Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night–time reverse dipping in elderly. Hypertension 2010; 56: 56–61.
194. **Fedorova E., Gorbunov V., Platonova E., Deev A.** The influence of morning and evening intake of verapamil on blood pressure variability in hypertensive patients. J Hypertens 2014; 32, e–supplement 1:e407.
195. **Fedorova E., Gorbunov V., Platonova E., Deev A.** The different effects of chromotherapy in two antihypertensive drugs classes. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e467.
196. **Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O.** Orthostatic hypotension predicts all–cause mortality and coronary events in middle–aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J 2010; 31: 85–91.
197. **Figueroa A, Alvarez–Alvarado S, Ormsbee MJ, Madzima TA, Campbell JC, Wong A.** Impact of l–citrulline supplementation and whole–body vibration training on arterial stiffness and leg muscle function in obese postmenopausal women with high blood pressure. Exp Gerontol. 2015 Jan 27. pii: S0531–5565(15)00059–5. doi: 10.1016/j.exger.2015.01.046. [Epub ahead of print].
198. **Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI.** Association of all–cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta–analysis. JAMA 2013; 309:71–82.
199. **Floras JS.** Blood pressure variability: a novel and important risk factor. Can J Cardiol. 2013 May; 29(5):557–63. doi: 10.1016/j.cjca.2013.02.012. Review.
200. **Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M,** et al. Significance of Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. J Hum Hypertens 2010; 24:779–785.
201. **Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH.** Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. Eur Heart J 2011; 32:3081–3087.
202. **Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R,** et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle–tracking echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23:1190–1198.
203. **Geilswijk M, Thomsen KL, Pedersen EB, Vilstrup H, Grønbæk H.** Urinary aquaporin–2 excretion before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for refractory ascites. Scand J Gastroenterol. 2015 Jan 30:1–8. Epub ahead of print.
204. **Geulayov G, Drory Y, Novikov I, Dankner R.** Sense of coherence and 22–year all–cause mortality in adult men. J Psychosom Res. 2014 Dec 24. pii: S0022–3999(14) 00446–2. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.12.010. Epub ahead of print.
205. **Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F,** et al., for the ASTRONAUT Investigators and Co–ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. JAMA 2013; 309:1125–1135.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 472 29.10.2015 12:27:29
Process Black

206. **Gnarra M, Solman L, Harper JI, Syed SB.** Propranolol and prednisolone combination for the treatment of segmental haemangioma in PHACES syndrome. Br J Dermatol. 2015 Jan 7. doi: 10.1111/bjd.13588. Epub ahead of print.
207. **Gorbunov V., Deev A.** The influence of morning antihypertensive drug intake on circadian blood pressure rhythm. J Hypertens 2014; 32, e–supplement 1:e344.
208. **Gorbunov V., Deev A.** Visit–to–visit variability of ambulatory blood pressure monitoring data. J Hypertens Vol 31, e–Supplement A, June 2013:e507.
209. **Gorbunov V., Deev A.** The co–linearity of ambulatory blood pressure indices. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e489–490.
210. **Graudal NA, Hubeck–Graudal T, Jurgens G.** Effects of low–sodium diet vs. high–sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). Am J Hypertens 2012; 25:1–15.
211. **Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA,** et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2010; 122: e584–e636.
212. **Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC,** et al. Cardiovascular magnetic resonance and single–photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE–MARC): a prospective trial. Lancet 2012; 379:453–460.
213. **Grossman E.** Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta–analysis of randomized controlled trails / E. Grossman, M. Laudon, N. Zisapel II Vase. Health Risk Manag. — 2011. — Vol. 7. — P. 577–584.
214. **Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ.** High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. Hypertension 2012; 59:614–620.
215. **Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA.** Predictive role of the night–time blood pressure. Hypertension 2011; 57:3–10.
216. **Hanvold SE, Løken EB, Paus SF, de Brisis ER, Bjerkan K, Refsum H, Aas AM.** Great Health Benefits But No Change in Employment or Psychopharmaceutical Drug Use 2 Years After Roux–en–Y Gastric Bypass. Obes Surg. 2015 Feb 2. [Epub ahead of print].
217. **He FJ, Burnier M, Macgregor GA.** Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2011; 32:3073–3080.
218. **He FJ, Mac Gregor GA.** Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta–analysis of outcome trials. Lancet 2011; 378:380–382.
219. **Head GA, Chatzivlastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM.** A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. Am J Hypertens 2010; 23:1074–1081.
220. **Hermans MP, De Bacquer D, De Block C, Truyers C, Vankeirsbilck A, De Backer G.** Cardiovascular risk factors: Belgian target achievement. Acta Cardiol. 2014 Oct; 69(5): 473–81.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 473 29.10.2015 12:27:29
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

221. **Hilbe M, Robert N, Pospischil A, Gerspach C.** Pulmonary Arterial Lesions in New World Camelids in Association With Dicrocoelium dendriticum and Fasciola hepatica Infection. Vet Pathol. 2015 Jan 30. pii: 0300985814564978. [Epub ahead of print].
222. **Ho C, Gunn A, Noordin M.** Portal Biliopathy. Med J Malaysia. 2014 Oct; 69(5): 236–237.
223. **Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ,** et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ 2011; 342: d3621.
224. **Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K.** Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. J Hum Hypertens 2012; 26: 691–695.
225. **Huot M, Arsenault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A,** et al. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. Hypertension 2011;58:1036 –1042.
226. **Imai E, Abe K.** Blood pressure drop in summer may cause acute kidney injury with irreversible reduction of glomerular filtration rate. Clin Exp Nephrol. 2013 Feb;17(1):1–2. doi: 10.1007/s10157–012–0766–4. Epub 2013 Jan 11.
227. **Inal S, İnal EE, Okyay GU, Öztürk GT, Öneç K, Güz G.** Fibromyalgia and nondipper circadian blood pressure variability. J Clin Rheumatol. 2014 Dec;20(8):422–6. doi: 10.1097/RHU.0000000000000189.
228. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study / R. C. Hermida, D. E. Ayala, A. Mojon [et al.] // Chronobiol. Int. — 2010. — Vol. 27, № 8. — P. 1629–1651.
229. **Iwabu A, Konishi K, Tokutake H, Yamane S, Ohnishi H, Tominaga Y, Kusachi S.** Inverse correlation between seasonal changes in home blood pressure and atmospheric temperature in treated–hypertensive patients. Clin Exp Hypertens. 2010 Jul;32(4):221–6. doi: 10.3109/10641963.2010.491886.
230. **Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM.** Prognostic value of the variability in home–measured blood pressure and heart rate: the Finn–home study. Hypertension 2012; 59: 212–218.
231. **Jones JB, Shatat IF, Egan BM, Paulo RC.** Decreased heart rate variability is associated with increased transcranial Doppler velocities in children with sickle cell disease. Ethn Dis. 2014 Autumn;24(4): 451–5.
232. **Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska–Markiewicz B, Grassi G,** et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. J Hypertens 2012; 30: 1047–1055.
233. **Julius S,** Palatini PUsefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with highrisk systemic hypertension. Am J Cardiol 2012; 109:685–692.
234. **Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K,** et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. Hypertension 2011; 57:1122–1128.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 474 29.10.2015 12:27:29
Process Black

235. **Ke L, Mason RS, Mpofu E, Dibley M, Li Y, Brock KE. Vitamin D** and Parathyroid Hormone Status in a Representative Population Living in Macau, China. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015 Jan 27. pii: S0960–0760(15)00031–X. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.019. [Epub ahead of print] Review.
236. **Kékes E, Kiss I.** [Measurement of blood pressure variability and the clinical value]. Orv Hetil. 2014 Oct 19;155(42):1661–72. doi: 10.1556/OH.2014.30019. Review. Hungarian.
237. **Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT.** Sleep disordered breathing and post–discharge mortality in patients with acute heart failure. Eur Heart J. 2015 Jan 29. pii: ehu522. [Epub ahead of print].
238. **Kim CY, Rho S, Lee N, Lee CK, Sung Y.** Semi–automated counting method of axons in transmission electron microscopic images. Vet Ophthalmol. 2015 Jan 12. doi: 10.1111/vop.12247. [Epub ahead of print].
239. **Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S,** et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the3rd AFNET/EHRA consensus conference. Thromb Haemost 2011; 106:1012–1019.
240. **Kukla P, McIntyre WF, Koracevic G, Kutlesic–Kurtovic D, Fijorek K, Atanaskovic V, Krupa E, Mirek–Bryniarska E, Jastrzębski M, Bryniarski L, Pruszczyk P, Baranchuk A.** Relation of Atrial Fibrillation and Right–Sided Cardiac Thrombus to Outcomes in Patients With Acute Pulmonary Embolism. Am J Cardiol. 2015 Jan 6. pii: S0002–9149(14)02331–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.049. [Epub ahead of print].
241. **Lambers Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V.** et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // Eur. Heart J. 2010. V. 31. № 23. P 2888–2896.
242. **Leeming DJ, Veidal SS, Karsdal MA, Nielsen MJ, Trebicka J, Busk T, Bendtsen F, Krag A, Møller S.** Pro–C5, a marker of true type V collagen formation and fibrillation, correlates with portal hypertension in patients with alcoholic cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 2015 Feb 1:1–9. [Epub ahead of print].
243. **Leu HB, Chung CM, Lin SJ, Chiang KM, Yang HC, Ho HY, Ting CT, Lin TH, Sheu SH, Tsai WC, Chen JH, Yin WH, Chiu TY, Chen CI, Fann CS, Chen YT, Pan WH, Chen JW.** Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non–dipper essential hypertension: a genetic association with young–onset hypertension. Hypertens Res. 2014 Nov 20. doi: 10.1038/hr.2014.152. [Epub ahead of print].
244. **Li DB, Xu HW, Yang GJ, Yang JM, Fang H, Tang JY.** Effects of rosuvastatin correlated with the down–regulation of CYP4A1 in spontaneously hypertensive rats. Microvasc Res. 2015 Jan 27. pii: S0026–2862(15)00006–0. doi: 10.1016/j.mvr.2015.01.005. [Epub ahead of print].
245. **Li Y, Thijs L, Hansen TW.** Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. Hypertension 2010;55(4):1040–8.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 475 29.10.2015 12:27:30
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

246. **Madeshiya AK, Singh S, Dwivedi S, Saini KS, Singh R, Tiwari S, Konwar R, Ghatak A.** Monocyte chemoattractant protein–1 gene polymorphism and its serum level have an impact on anthropometric and biochemical risk factors of metabolic syndrome in Indian population. Int J Immunogenet. 2015 Jan 30. doi: 10.1111/iji.12174. [Epub ahead of print].

247. **Malas MB, Thakkar RN, Thomaier L, Qazi U, Verde F.** Limitation of Imaging in Identifying Iatrogenic Aortic Coarctation following TEVAR. Ann Vasc Surg. 2015 Jan 27. pii: S0890–5096(15)00061–8. doi: 10.1016/j.avsg.2014.10.044. [Epub ahead of print].

248. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K** et al. 2013 ESH/ESC Guidelines forthe management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Forse for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2013; 31 (7): 1281–357.

249. **Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A.** Visit–to–visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effect of antihypertensive treatment. J Hypertens 2012;30:1241–51.

250. **Mancia G.** Short– and Long–term blood pressure variability. Present and future. Hypertension. 2012;60:00–00.

251. **Mancia G.** Short– and long–term blood pressure variability: present and future. Hypertension 2012; 60:512–517.

252. **Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J,** et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Hypertension 2012; 60:1400–1406.

253. **Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A.** Visit–to–Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. Circulation 2012; 126:569–578.

254. **Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G,** et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation 2011; 124:1727–1736.

255. **Manfredini R, Fabbian F, Manfredini F, Salmi R, Gallerani M, Bossone E.** Chronobiology in aortic diseases — "is this really a random phenomenon?". Prog Cardiovasc Dis. 2013 Jul–Aug;56(1):116–24. doi: 10.1016/j.pcad.2013.04.001. Epub 2013 May 23. Review.

256. **Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshide S.** et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day–by–day variability of home blood pressure. Hypertension 2012;59:1132–8.

257. **Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH,** et al. Comparison of risk prediction using the CKD–EPI equation and the MDRD study equation for estmated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307:1941–1951.

258. **Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE,** et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria

with all–cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta–analysis. Lancet 2010; 375:2073–2081.

259. **McDonald MW, Linton OR, Calley CS.** Dose–volume relationships associated with temporal lobe radiation necrosis after skull base proton beam therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Feb 1;91(2):261–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.011.
260. **McLellan AJ, Schlaich MP, Taylor AJ, Prabhu S, Hering D, Hammond L, Marusic P, Duval J, Sata Y, Ellims A, Esler M, Peter K, Shaw J, Walton A, Kalman JM, Kistler PM.** Reverse Cardiac Remodelling Following Renal Denervation — Atrial Electrophysiologic and Structural Changes Associated with Blood Pressure Lowering. Heart Rhythm. 2015 Jan 28. pii: S1547–5271(15)00138–1. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.01.039. [Epub ahead of print].
261. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability / T. Rechcitiski, E. Trzos, K. Wierzbowska–Drabik [et al.]//Hypertens Res. — 2010.–Vol. 33, № 1. — P. 56–61.
262. Melatonin stimulates release of tissue factor pathway inhibitor from the vascular endothelium / E. Kostovski, A.E. Dahm, N. Iversen [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2011. — Vol. 22, № 4. — P. 254–259.
263. **Melin EO, Thunander M, Landin–Olsson M, Hillman M, Thulesius HO.** Depression, smoking, physical inactivity and season independently associated with midnight salivary cortisol in type 1 diabetes. BMC Endocr Disord. 2014 Sep 16;14:75. doi: 10.1186/1472–6823–14–75.
264. **Meneguci J, Sasaki J, da Silva Santos Á, Scatena L, Damião R.** Socio–demographic, clinical and health behavior correlates of sitting time in older adults. BMC Public Health. 2015 Jan 31;15(1):65. [Epub ahead of print].
265. **Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S.** Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta–analysed of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 590–600.
266. **Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F,** et al Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med 2011; 171:1090–1098.
267. **Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM,** et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 121:505–511.
268. **Molmen–Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA,** et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:151–160.
269. **Montgomery RR, Murray KO.** Risk factors for West Nile virus infection and disease in populations and individuals. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015 Jan 30:1–9. [Epub ahead of print].
270. **Mor–Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G,** et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and

indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011; 12:167–205.

271. **Mousa TM, Schiller AM, Zucker IH.** Disruption of cardiovascular circadian rhythms in mice post myocardial infarction: relationship with central angiotensin II receptor expression. Physiol Rep. 2014 Nov 20;2(11). pii: e12210. doi: 10.14814/phy2.12210. Print 2014 Nov 1.
272. **Możdżan M, Możdżan M, Chałubiński M, Wojdan K, Broncel M.** The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. Arch Med Sci. 2014 Aug 29;10(4):669–75. doi: 10.5114/aoms.2014.44858.
273. **Muntner P., Schimbo D., Tonelli M.** et al. The relationship between visit–to–visit variability in systolic blood pressure and all–cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension 2011;57: 160–6.
274. **Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J.** Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. Hypertension 2010; 55:195–200.
275. **Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T,** et al.Carotid intimamedia thickness and presence or absence of plaqueimproves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1600–1607.
276. **Nemcsik J, Tislér A, Kiss I.** [Clinical value and measurement of arterial stiffness for the evaluation of cardiovascular risk in the light of novel findings]. Orv Hetil. 2015 Feb 1;156(6):211–5. doi: 10.1556/OH.2015.30096. Hungarian.
277. NICE guidelines August 2011; CG127 Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. Available on: www.nice.org.uk/cg127. Date of access: 04/12/2012.
278. **Nyuyki C, Klipstein–Grobusch K, Leopold F, Assah F, Ngufor G, Mbeh G, Mbanya V, Mbanya J.** Risk factors of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in Yaoundé, Cameroon: a cross sectional study. BMC Public Health. 2015 Jan 31; 15(1): 59. [Epub ahead of print].
279. **O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G,** et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013; in press.
280. **O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S.** Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? Eur Heart J 2013;34:1034–1040.
281. **O'Rourke MF, Adji A.** Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hyprtension in youth. J Hypertens 2013; 31: 649–654.
282. **Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F,** et al. Timeweighted vs. conventional quantification of 24–h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. J Hypertens 2010; 28: 459–464.
283. **Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE.** Masked hypertension: evidence of the need to treat. Current Hypertens Rep 2010; 12: 349–355.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 478 29.10.2015 12:27:31
Process Black

284. **Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K,** et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. Hypertension 2010; 56: 196–202.
285. **Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB.** Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. J Hypertens 2012; 30: 802–810.
286. **Otsuka K, Okajima K, Oinuma S, Sasaki J, Yamanaka T, Takahashi Y, Kokaji A, Kitamura K, Cornelissen G.** Aging and circadian disruption of blood pressure observed using 7–day/24–hour ambulatory blood pressure monitoring. J Am Geriatr Soc. 2014 Nov;62(11):2213–5. doi: 10.1111/jgs.13115. No abstract available.
287. **Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R,** et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA 2011; 306:2137–2144.
288. **Pandya KA, Puligandla PS.** Pulmonary hypertension management in neonates. Semin Pediatr Surg. 2015 Feb;24(1):12–6. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.11.003. Epub 2014 Nov 7.
289. **Parati G, Schillaci G.** What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? J Hypertens 2012; 30:472–476.
290. **Parati G., Bilo G.** Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day–to–day home blood pressure monitoring. Hypertension 2012:59: 1091–1093.
291. **Parati G, Omboni S.** Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. Blood Press Monit 2010; 15: 285–295.
292. **Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y,** et al. European Society of Hypertension gudelenes for home blood plod pressure monitoring. J Hum Hypertens 2010: 24:779–785.
293. **Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH.** Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in nonischaemic cardiomyopathies. J Cardiovasc Magn Reson 2012; 14:54.
294. **Partridge EA, Hanna BD, Rintoul NE, Herkert L, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL, Peranteau WH.** Brain–type natriuretic peptide levels correlate with pulmonary hypertension and requirement for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2015 Feb;50(2):263–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.009. Epub 2014 Nov 7.
295. **Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD.** Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 367:2204–2213.
296. **Patil NP, Mohite PN, Reed A, Popov AF, Simon AR.** Modified technique using novalung as bridge to transplant in pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg. 2015 Feb;99(2):719–21. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.061.
297. **Peñas E, Diana M, Frias J, Quílez J, Martínez–Villaluenga C.** A Multistrategic Approach in the Development of Sourdough Bread Targeted Towards Blood Pressure Reduction. Plant Foods Hum Nutr. 2015 Feb 1. [Epub ahead of print].

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 479 29.10.2015 12:27:31
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

298. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M,** et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33:1635–1701.

299. **Peters R, Beckett N, Fagard R** et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial — HYVET. J Hypertens 2013; 31 (9): 1868–75.

300. **Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG.** Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012; 98:177– 184.

301. **Pierdomenico SD, Cuccurullo F.** Prognostic value of white–coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. Am J Hypertens 2011; 24: 52–58.

302. **Platonova E., Deev A., Shalnova S., Gorbunov V., Kapustina A.** Day–to–day variability of home blood pressures and the 5th years prognosis in elderly subjects. J Hypertens Vol 31, e–Supplement A, June 2013:e93.

303. **Platonova E., Deev A., Gorbunov V., Alecsandri A., Balanova Y., Kapustina A., Khudyakov M., Lelchuk I., Timofeeva T., Konstantinov V., Shalnova S.** Home arterial stiffness and home pulse pressure in different blood pressure phenotypes in the population over 56 years. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e330.

304. **Poulter N.R.** Can we improve BP control rates? Lessons from the Health Survey for England 2006. Medicogaphia 2010; 32 (3): 227–234.

305. **Pozdnyakova N., Gorbunov V., Kokurina E., Praskurnichiy E.** effect of diltiazem and its combination with nitrates on stress–induced hypertensive reaction in patients with angina pectoris and hypertension. J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e353.

306. **Psaty B, Smith N, Siscovick D** et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first–line agents: a systematic review and meta–analysis. JAMA 1997; 277: 739–5. Системные гипертензии — 2010. — № 3. — С. 26.

307. **Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P.** Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta–analysis in patients. J Hypertens 2011;29:1253–1269.

308. **Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J,** et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses fromthe ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol 2012; 59:74–83.

309. **Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez–Beneito MA, Laurent S,** et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J 2011; 32: 1424–1431. 26:1290–1299 51:55–61. 13:325–332.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 480 29.10.2015 12:27:32
Process Black

310. **Reinberg A, Riedel M, Brousse E, Floc'h NL, Clarisse R, Mauvieux B, Touitou Y, Smolensky MH, Marlot M, Berrez S, Mechkouri M.** Circadian time organization of professional firemen: desynchronization–tau differing from 24.0 hours–documented by longitudinal self–assessment of 16 variables. Chronobiol Int. 2013 Oct;30(8):1050–65. doi: 10.3109/07420528.2013.800087. Epub 2013 Aug 14.
311. **Roach EC, Park MM, Wilson Tang WH, Thomas JD, Asosingh K, Kalaycio M, Erzurum SC, Farha S.** Impaired right ventricular–pulmonary vascular function in myeloproliferative neoplasms. J Heart Lung Transplant. 2014 Sep 28. pii: S1053–2498(14)01344–8. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.009. [Epub ahead of print].
312. **Rojo–Contreras W, Salazar–Páramo M, Parra–Carrillo JZ, Ilñigo–Riesgo CA, Bonilla–Rosales I, Villa–Manzano AI, Canales–Muñoz JL.** [Circadian rhythm of blood pressure in patients with chronic hypertension and pregnancy]. Ginecol Obstet Mex. 2014 Sep; 82(9): 604–12. Spanish.
313. **Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS.** The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. J Hypertens 2012; 30:1277–1288.
314. **Rothwell P.M., Webb A.J.S.** Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: A systematic review. Stroke 2011; 42: 2860—2865.
315. **Rothwell P.M.** Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 938–48.
316. **Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E.** et al. Prognostic significance of visit–to–visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.
317. **Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E.** et al. Effects of s–blockers and calcium channel blockers on within–individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010; 9: 469–80.
318. **Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E.** et al.; ASCOT–BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta–blockers and calciumchannel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010; 9: 469—480.
319. **Roush GC, Halford TR, Guddati AK.** Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta–analyses. Hypertension 2012; 59: 1110–1117.
320. **Ruilope L, Mancia G, Chalmers J.** Does use of antihypertensive treatment to reduce microalbuminuria translate into effective benefits on outcome and mortality? A reappraisal of studies with renal endpoints in type 2 diabetes. Oslo. 2010. European Society of Hypertension.
321. **Russcher M, Nagtegaal JE, Nurmohamed SA, Koch BC, van der Westerlaken MM, van Someren EJ, Bakker SJ, Ter Wee PM, Gaillard CA.** The Effects of Kidney Transplantation on Sleep, Melatonin, Circadian Rhythm and Quality of Life in Kidney Transplant Recipients and Living Donors. Nephron Physiol. 2014 Dec 18. [Epub ahead of print].

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 481 29.10.2015 12:27:32
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

322. **Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW.** Beta–Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170: 880–887.
323. **Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J,** et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. Circulation 2011; 124: 2502–2511.
324. **Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H;** on Behalf of the SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. Eur Heart J. 2015 Jan 30. pii: ehu504. [Epub ahead of print] Review.
325. **Schillaci G, Battista F, Settimi L, Schillaci L, Pucci G.** Antihypertensive drug treatment and circadian blood pressure rhythm: a review of the role of chronotherapy in hypertension. Curr Pharm Des. 2015;21(6):756–72.
326. **Seabra AB, Justo GZ, Haddad PS.** State of the art, challenges and perspectives in the design of nitric oxide–releasing polymeric nanomaterials for biomedical applications. Biotechnol Adv. 2015 Jan 28. pii: S0734–9750(15)00018–X. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.01.005. [Epub ahead of print] Review.
327. **Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H,** et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertens 2012; 30:1928–1936.
328. **Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp–Pedersen C,** et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31: 883–891.
329. **Shadyab AH, Kritz–Silverstein D, Laughlin GA, Wooten WJ, Barrett–Connor E, Araneta MR.** Ethnic–specific associations of sleep duration and daytime napping with prevalent type 2 diabetes in postmenopausal women. Sleep Med. 2014 Dec 12. pii: S1389–9457(14)00488–2. doi: 10.1016/j.sleep.2014.11.010. [Epub ahead of print].
330. **Sharma A, Johnson BA, Sullivan PS.** Evaluating interventions to promote routine preventive screenings: A comparison of analytical outcomes. Contemp Clin Trials. 2015 Jan 28. pii: S1551–7144(15)00026–9. doi: 10.1016/j.cct.2015.01.014. [Epub ahead of print].
331. **Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH.** Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. Am J Hypertens 2011; 24: 898–903.
332. **Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV,** et al. Tissue Doppler E/E0ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub–study. Eur Heart J 2010; 31: 747–752.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 482 29.10.2015 12:27:33
Process Black

333. **Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, Martin U, Bayliss S, McManus RJ.** Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. Am J Hypertens. 2015 Jan;28(1):30–41. doi: 10.1093/ajh/hpu104. Epub 2014 Oct 14.
334. **Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC.** Angiotensinreceptor blockade and risk of cancer: meta–analysis of randomised controlled trials. The Lancet Oncology 2010; 11:627–636.
335. **Sipahioglu NT, Sipahioglu F.** Closer look at white–coat hypertension. World J Methodol. 2014 Sep 26;4(3):144–50. doi: 10.5662/wjm.v4.i3.144. eCollection 2014 Sep 26. Review.
336. **Smirnova M., Gorbunov V., Boitsov S., Lukianov M.** Seasonal ambulatory blood pressure changes in two regions of the Russian Federation: preliminary analysis. J Hypertens 2014; 32, e–supplement 1:e152.
337. **Smirnova M., Gorbunov V., Deev A.** Does the masked hypertension prevalence in treated patients depend on the specific drug used? J Hypertens Vol 30, e–Supplement A, April 2012:e490–491.
338. **Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A.** Accruing evidence on benefits of adherencetothe Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta–analysis. Am J Clin Nutr 2010; 92:1189–1196.
339. **Song YK, Lee CK, Kim J, Hong S, Kim CY, Seong GJ.** Instability of 24–hour intraocular pressure fluctuation in healthy young subjects: a prospective, cross–sectional study. BMC Ophthalmol. 2014 Nov 4;14:127. doi: 10.1186/1471–2415–14–127.
340. **Soutelo J, Grüneisen M, Fritz C, Sordo L, Powazniak Y, Lutfi R.** [Familial partial lipodystrophy type 1. A rare or underdiagnosed syndrome?] Medicina (B Aires). 2015;75(1):41–43. Spanish.
341. **Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ.** A double–blind, placebo–controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. Hypertension 2012; 59: 934–942.
342. **Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D.** Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta–analysis. J Hypertens 2012; 30:2074–2082.
343. **Stergiou GS, Nasothimiou EG.** Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? Nature Rev Nephrol 2011; 7: 493–495.
344. **Stergiou GS, Bliziotis IA.** Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. Am J Hypertens 2011; 24:123–134.
345. **Stergiou G.S., Parati G.** How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. Hypertension 2011; 57: 00–00.
346. **Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP.** Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. Hypertension 2010; 55:1301–1303.
347. **Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, Murad MH.** The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta–analysis. J Hypertens 2012; 30: 2245–2254.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 483 29.10.2015 12:27:33
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

348. **Stolarz–Skrzypek K., Thijs L., Richart T.** et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. Hypertension Research 2010; 33: 757–766.
349. **Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD.** Treatment of Hypertension With Chronotherapy: Is It Time? Ann Pharmacother. 2014 Dec 16. pii: 1060028014563535. [Epub ahead of print].
350. **Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH.** The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. J Hypertens 2012; 30: 587–591.
351. **Szewieczek J, Dulawa J, Francuz T, Legierska K, Hornik B, Włodarczyk–Sporek I, Janusz–Jenczeń M, Batko–Szwaczka A.** Mildly elevated blood pressure is a marker for better health status in Polish centenarians. Age (Dordr). 2015 Feb;-37(1):9738. doi: 10.1007/s11357–014–9738–9. Epub 2014 Dec 23
352. **Takenaka T, Kojima E, Sueyoshi K, Sato T, Uchida K, Arai J, Hoshi H, Kato N, Takane H, Suzuki H.** Seasonal variations of daily changes in blood pressure among hypertensive patients with end–stage renal diseases. Clin Exp Hypertens. 2010 Jul;32(4):227–33. doi: 10.3109/10641963.2010.491887.
353. **Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K.** Adult Phenotype of Russell–Silver Syndrome: A Molecular Support for Barker–Brenner's Theory. Congenit Anom (Kyoto). 2015 Jan 29. doi: 10.1111/cga.12105. [Epub ahead of print].
354. **Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S.** Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized controlled trials (Cochrane review). Am J Hypertens 2011; 24:843–853.
355. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood–pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575–1585. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1086–1092.
356. **Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M,** et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. J Hypertens 2010; 28: 2299–2308.
357. **Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K.** Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med 2011; 154: 541–548.
358. **Valdez DJ, Vera Cortez M, Della Costa NS, Lèche A, Hansen C, Navarro JL, Martella MB.** Seasonal changes in plasma levels of sex hormones in the greater Rhea (Rhea americana), a South American Ratite with a complex mating system. PLoS One. 2014 May 16;9(5):e97334. doi: 10.1371/journal.pone.0097334. eCollection 2014.
359. **Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T,** et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid–femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30: 445–448.
360. **van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E.** Angiotensin–converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta–analysis of randomized clinical trials of reninangiotensin–aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–2097.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 484 29.10.2015 12:27:33
Process Black

361. **Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z,** et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise inthe management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:1005–1033.
362. **Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, Nijst P, Grieten L, Dens J, Verhaert D, Janssens S, Tang WH, Mullens W.** Pulmonary vascular response to exercise in symptomatic heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension. Eur J Heart Fail. 2014 Dec 30. doi: 10.1002/ejhf.217. [Epub ahead of print].
363. **Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G,** et al. Day–night dip and early–morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. Hypertension 2012; 60:34–42.
364. **Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, J0rgensen T,** et al., on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. Hypertension 2012; 60:1117–1123.
365. **Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C.** Prediction of cardiovascular events and all–cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta–analysis. Eur Heart J 2010; 31:1865–1871.
366. **Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C.** Prediction of cardiovascular events and all–cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta–analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1318–1327.
367. **Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M, Diez JA, Carrero JJ, Couchoud C, Dekker FW, Finne P, Fouque D, Heaf JG, Hoitsma A, Leivestad T, de Meester J, Metcalfe W, Palsson R, Postorino M, Ravani P, Vanholder R, Wallner M, Wanner C, Groothoff JW, Jager KJ.** Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA–EDTA registry. Nephrol Dial Transplant. 2015 Jan 29. pii: gfv007. [Epub ahead of print].
368. **Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R,** et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens 2012; 30:1056–1064.
369. **Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM.** Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. Eur Heart J 2011; 32: 19–22.
370. **Wang D, Yin J, Dong R, Zhao J, Wang Q, Wang N, Wang S, Du X, Lu J.** Inhibition of Janus kinase–2 signalling pathway ameliorates portal hypertensive syndrome in partial portal hypertensive and liver cirrhosis rats. Dig Liver Dis. 2015 Jan 12. pii: S1590–8658(15)00002–X. doi: 10.1016/j.dld.2014.12.017. [Epub ahead of print].
371. **Webb A.J.S., Fisher U., Mehta Z., Rothwell P.M.** Effects of antihypertensive–drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta–analysis. Lancet 2010; 374:906–15.
372. **Weismann D, Wiedmann S, Bala M, Frantz S, Fassnacht M.** [Obesity and heart failure.] Internist (Berl). 2015 Feb 1. [Epub ahead of print] German.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 485 29.10.2015 12:27:34
Process Black

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

373. **Wong MC, Tam WW, Wang HH, Cheung CS, Tong EL, Cheung NT, Leeder SR, Griffiths SM.** Duration of initial antihypertensive prescription and medication adherence: A cohort study among 203,259 newly diagnosed hypertensive patients. Int J Cardiol. 2014 Dec 23;182C:503–508. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.058. [Epub ahead of print].
374. **Xie C, Xie Z, Xinjun X, Yang D.** Persimmon (Diospyros kaki L.) leaves: A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties. J Ethnopharmacol. 2015 Jan 28. pii: S0378–8741(15)00015–X. doi: 10.1016/j.jep.2015.01.007. [Epub ahead of print] Review.
375. **Xie Z, Su W, Liu S, Zhao G, Esser K, Schroder EA, Lefta M, Stauss HM, Guo Z, Gong MC.** Smooth–muscle BMAL1 participates in blood pressure circadian rhythm regulation. J Clin Invest. 2014 Dec 8. pii: 76881. doi: 10.1172/JCI76881. [Epub ahead of print].
376. **Xiong X, Li X, Zhang Y, Wang J.** Chinese herbal medicine for resistant hypertension: a systematic review. BMJ Open. 2015 Jan 30;5(1):e005355. doi: 10.1136 / bmjopen–2014–005355.
377. **Xiong X, Wang P, Li S, Zhang Y, Li X.** Effect of Baduanjin exercise for hypertension: A systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. Maturitas. 2015 Jan 9. pii: S0378–5122(15)00004–3. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.01.002. [Epub ahead of print] Review.
378. **Xu B, Zheng H, Liu X, Patel KP.** Activation of Afferent Renal Nerves Modulates RVLM Projecting PVN Neurons. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Jan 30:ajpheart.00862.2014. doi: 10.1152/ajpheart.00862.2014. [Epub ahead of print].
379. **Zanchetti A.** Calcium channel blockers in hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, editors. Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease. Elsevier; 2012; chapt 22:204–218.
380. **Zanchetti A, Mancia G.** Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? J Hypertens 2012; 30:660–668.
381. **Zanchetti A.** Hypertension meta–analyses: first rank evidence or second hand information? Nat Rev Cardiol 2011; 14:249–251.
382. **Zanchetti A.** Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J–shaped curve. Eur Heart J 2010; 31:2837–2840.
383. **Zanchetti A.** Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. Stroke 2011; 42:2722–2724.
384. **Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H,** et al., EMPHASIS–HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11–21.
385. **Zapesochnaia IL, Avtandilov AG, Vertkina NV.** [Diurnal profile of arterial pressure in healthy residents of northern regions]. Klin Med (Mosk). 2014;92(3):35–8. Russian.
386. **Zaslavskaya, R.** Evaluation of antiarrhythmic influence of eltacin (new metabolic drug) on ischemic heart disease in old patients / R. Zaslavskaya, G. Lilitsa // J. Cardiovasc. Electrophysiol. –2011.–Vol. 22, suppl. 1 : Venice Arrhythmias 2011 :12th International Workshop on Cardiac Arrhythmias, Venice, Italy, Oct. 9–12 2011. — P. S96.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 486 29.10.2015 12:27:34
Process Black

387. **Zhang Y, Yang J, Zheng M, Wang Y, Ren H, Xu Y, Yang Y, Cheng J, Han F, Yang X, Chen L, Shan C, Chang B.** Clinical Characteristics and Predictive Factors of Subclinical Diabetic Nephropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015 Jan 21. [Epub ahead of print].

388. **Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A.** Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011; 32:1500–1508.

389. **Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E.** et al. Effect of Antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X–CELLENT) Study. Hypertension 2011;58: 155–60.

390. **Zhao G, Liu YJ, Wang JL, Qi W, Qu F, Yuan BT, Wang JT, Shen XZ, Liu Y, Zhu JL.** [Etiological analysis and significance of anterior knee pain induced by gluteal muscles contracture]. Zhongguo Gu Shang. 2014 Dec;27(12):1000–2. Chinese.

391. **Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis J, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, Slater R, Palmer BM, Van Buren P, Meyer M, Redfield M, Bull D, Granzier H, LeWinter MM.** Myocardial Stiffness in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Contributions of Collagen and Titin. Circulation. 2015 Jan 30. pii: CIRCULATIONAHA.114.013215. [Epub ahead of print].

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 487 29.10.2015 12:27:34
Process Black

ОБ АВТОРЕ

ШАЛЫГИН ЛЕОНИД ДМИТРИЕВИЧ

Доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, академик РАМТН, МАНПО, РАЕН, РАВН и РЭА, ректор Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, лауреат премии им. А.Л. Чижевского, кавалер Европейского ордена Н.И. Пирогова, Заслуженный профессор Пироговского центра.

Автор более 350 научных публикаций, соавтор 8 и автор 9 монографий, руководств, многочисленных методических рекомендаций, пособий и статей в журналах, сборниках докладов научно-практических конференций, симпозиумов и семинаров. Научные интересы автора лежат в области терапии, кардиологии, биоритмологии, восстановительной медицины и медицинской реабилитации, курортологии и физиотерапии, клинической реабилитологии, общественного здоровья и здравоохранения, а так же в области высшего и дополнительного профессионального образования.

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 488 29.10.2015 12:27:35
Process Black

Научное издание

Шалыгин Леонид Дмитриевич

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
СУТОЧНЫЕ И СЕЗОННЫЕ БИОРИТМЫ**

Формат 60×90 1/16.
Усл. печ. л. 30,5. Уч.-изд. л. 27,8.
Тираж 300 экз.

Издание Российской академии
естественных наук

ISBN 978-5-94515-159-8

Отпечатано в ЦПУ «Радуга»
Россия, Москва ул. Автозаводская, 25

shalygin_hypertension_book_2015_maket.indd 490 29.10.2015 12:27:36
Process Black