

© Л. Н. Елисеева, Н. А. Самородская, 2020  
УДК 616-009.12:616.12-008.331.1:616-08  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15055>  
ISSN – 2073-8137

## МНОГОУРОВНЕВЫЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ КАК ОСНОВА ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ЧАСТЬ II).

### ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ МНОГОУРОВНЕВОГО АНАЛИЗА НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Л. Н. Елисеева, Н. А. Самородская

Кубанский государственный медицинский университет,  
Краснодар, Российская Федерация

## MULTILEVEL ANALYSIS OF REGULATORY MECHANISM DISORDERS AS A PRINCIPLE OF CHOICE FOR INDIVIDUAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION (PART II).

### OPTIMIZATION OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY CHOICE TAKING INTO ACCOUNT THE MULTILEVEL ANALYSIS OF VIOLATIONS IN REGULATORY MECHANISMS OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE

Eliseeva L. N., Samorodskaya N. A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Цель: оптимизация выбора индивидуальной антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) с учетом анализа нарушений механизмов системы регуляции артериального давления (АД). Включены 277 пациентов с ГБ II стадии в возрасте  $58,6 \pm 6,4$  лет. В виде монотерапии назначено: небиволол, лизиноприл, лозартан, индапамид, амлодипин и нефиксированная комбинация лизиноприла и индапамида. Изучены изменения показателей на интегративном, вегетативном, органном и периферическом уровнях системы регуляции АД через 6 месяцев АГТ. Изменения на периферическом и органном уровнях носили разнонаправленный и отсроченный характер от 3 до 6 месяцев, что не позволяет использовать их как для выбора стартовой терапии, так и для оперативной экспресс-коррекции; на интегративном и вегетативном уровнях отмечены признаки коррекции регуляторно-адаптивного статуса (РАС) при симпатикотоническом (Ст) типе вегетативной регуляции на фоне терапии небивололом, лизиноприлом, лозартаном; парасимпатикотоническом (Пс) типе – на фоне терапии амлодипином, индапамидом; смешанном (См) типе – на фоне комбинированной терапии индапамидом и лизиноприлом. Интегративный и вегетативный уровни системы регуляции АД дают объективно количественную оценку функционального состояния организма, позволяя оптимизировать выбор АГТ.

*Ключевые слова:* артериальное давление, оценка эффективности лечения первичной артериальной гипертонии

Aim: optimization of the individual antihypertensive therapy (AHT) choice in patients with hypertension (H) taking into account the violation analysis of arterial blood pressure (AP) regulation system. This study has included 277 patients with hypertension degree II at the age of  $58.6 \pm 6.4$  years. As a form of monotherapy it was administered: nebivolol, lisinopril, losartan, indapamid, amlodipin, and non-fixed combination of lisinopril and indapamid. Changes of indicators were studied at the allocated levels: integrative, vegetative support, organ, initially peripheral levels in 6 months of AGT. Changes at peripheral and organ levels were quite various and postponed, from 3 to 6 months. And this fact demonstrated that it was impossible to apply them as a chosen initial therapy and as an operative express correction; at integrative and vegetative levels: we noticed some signs of regulative and adaptive status (RAS) in sympathicotonic (St) type of vegetative regulation on treatment with nebivolol, lisinopril, losartan, in parasympatheticotonic (Ps) type in treatment with amlodipin, indapamide; in mixed (Mi) type in mixed therapy with indapamide and lisinopril. Integrative and vegetative levels of AP regulative system showed objective quantitative characteristics of functional status of the body, so this allows to improve approach to arterial hypertension therapy.

*Keywords:* blood pressure, evaluation of treatment effectiveness for primary arterial hypertension

**Для цитирования:** Елисеева Л. Н., Самородская Н. А. МНОГОУРОВНЕВЫЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ КАК ОСНОВА ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ЧАСТЬ II). ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ

МНОГОУРОВНЕВОГО АНАЛИЗА НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):234-240. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15055>

**For citation:** Eliseeva L. N., Samorodskaya N. A. MULTILEVEL ANALYSIS OF REGULATORY MECHANISM DISORDERS AS A PRINCIPLE OF CHOICE FOR INDIVIDUAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION (PART II). OPTIMIZATION OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY CHOICE TAKING INTO ACCOUNT THE MULTILEVEL ANALYSIS OF VIOLATIONS IN REGULATORY MECHANISMS OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):234-240. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15055> (In Russ.)

АГП – антигипертензивные препараты	НЦТ – нормоциркуляторный тип микроциркуляции
АГТ – антигипертензивная терапия	ПМ – показатель микроциркуляции
АД – артериальное давление	Пс – парасимпатический (тип вегетативной регуляции)
ВА – вазомоторная активность	РАС – регуляторно-адаптивный статус
BCP – вариабельность сердечного ритма	САД – систолическое артериальное давление
ГБ – гипертоническая болезнь	СДС – сердечно-дыхательный синхронизм
ДАД – диастолическое артериальное давление	СКО – среднее квадратическое отклонение
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка	См – смешанный (тип вегетативной регуляции)
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка	СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ИВР – индекс вегетативной регуляции	СПТ – спастический тип микроциркуляции
ИВСВ – индекс вагосимпатического взаимодействия	Ст – симпатикотонический (тип вегетативной регуляции)
ИРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса	СтЗТ – стазический тип микроциркуляции
Kv – коэффициент вариации	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия	ЧСС – частота сердечных сокращений
МЖП – межжелудочковая перегородка	ЭКГ – электрокардиография
MT – масса тела	ЭхоКГ – эхокардиография
МЦ – микроциркуляция	$\beta$ -АРМ – бета-адренорецепция клеточных мембран эритроцитов
HT – нейрогенная активность	

**В**ажнейшей задачей в лечении больных ГБ является достижение целевого уровня АД с использованием в качестве препаратов первого ряда пяти основных классов антигипертензивных препаратов (АГП), но, как показали результаты метаанализов последних лет, ни один из которых не имеет преимуществ в снижении АД [1, 2]. В связи с чем последующая стратегия выбора АГТ является трудоемким процессом, нередко сопровождающимся сменой групп препаратов или их дозировок, что ведет к снижению готовности пациента к лечению [3, 4]. Методы контроля, традиционно используемые для определения эффективности назначенной АГТ, не отражают направленность адаптивных реакций, которые сформировал организм конкретного больного, как нет объяснения и физиологическому эффекту ускользания в контроле над уровнем АД на фоне первоначально эффективной терапии. Несовершенство медикаментозной терапии и отсутствие возможностей на этапе доклинического исследования прогнозировать индивидуальную реакцию организма в ответ на воздействие лекарственного средства диктуют необходимость поиска новых методов оценки безопасности и эффективности препаратов, включая анализ регуляторно-адаптивных возможностей организма, определяющих общеорганизменные (или системные) сдвиги. В связи с этим мы провели сравнительное исследование особенностей изменения на разных уровнях системы регуляции АД в аспекте их диагностической значимости в выборе АГТ у больных ГБ с учетом массы тела. Определение гендерных различий в значениях отдельных показателей на фоне АГТ не представляется возможным из-за ограниченного количества пациентов, включенных в исследование.

Цель: оптимизация выбора индивидуальной АГТ у пациентов с ГБ с учетом анализа нарушений механизмов системы регуляции АД на разных уровнях.

**Материал и методы.** 1. Для определения нарушений механизмов системы регуляции АД на периферическом уровне (эндотелиально-микроциркуляторном) проводились: 1) ЛДФ – лазерная

доплеровская флоуметрия на аппарате ЛАКК-01 (Россия) по стандартному протоколу; 2) определялись: концентрация фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-10 (ИЛ-10), коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10; 3) количественная оценка бета-адренорецепции клеточных мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) биохимическим методом [5].

2. Для определения нарушений механизмов системы регуляции АД на *органном уровне* выполнялись: 1) для определения функционального и структурного состояния миокарда ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате SIEMENS ACUSON SC 2000 (Германия) 3,5 МГц по стандартной методике; 2) изучение почечного кровотока на ультразвуковом аппарате «PHILIPS» HD-11XE (США) в режиме триплексного сканирования и импульсно-волнового доплера датчиком 2,5–5 МГц; 3) регистрация электрокардиограммы по Холтеру на аппарате Schiller MT-101 (Швейцария) с анализом стандартных показателей.

3. Для определения нарушений механизмов системы регуляции АД на *уровне вегетативного обеспечения (осуществляемого автономной нервной системой)* выполнялось исследование вариабельности сердечного ритма (BCP) [6, 7] с помощью программного обеспечения на приборе «ВНС-Микро» (ООО «Нейрософт», Россия) по пятиминутной записи ЭКГ с оценкой стандартных показателей. В зависимости от значений индекса вагосимпатического взаимодействия ( $\text{ИВСВ} = \text{LF} / \text{HF}$ ) выделены типы вегетативной регуляции: симпатикотонический (Ст) ( $1,05 < \text{ИВСВ}$ ), парасимпатический (Пс) ( $\text{ИВСВ} < 0,95$ ) и смешанный (См) ( $0,95 < \text{ИВСВ} < 1,05$ ).

4. Для определения нарушений механизмов системы регуляции АД на *интегративном уровне* проводилась оценка регуляторно-адаптивного статуса (РАС) с помощью прибора «ВНС-Микро» (ООО «Нейрософт», Россия) с расчетом индекса РАС [ $\text{ИРАС} = (\text{диапазон синхронизации} / \text{длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона}) \times 100$ ] [8]. Выделены уровни ИРАС: низкий  $< 30$ ; средний – от 31 до 59; высокий  $> 60,0$ .

Дополнительно проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «МнСДП-2»

(Россия) для определения суточного профиля АД. Включено в исследование 277 больных ГБ II стадии, 1–2 степени, риск II, III (136 мужчин, 141 женщина) с давностью заболевания  $7,2 \pm 1,4$  лет, в возрасте  $58,6 \pm 6,4$  лет; женщины, были без признаков менопаузального состояния. Пациенты с индексом массы тела (ИМТ)  $>30$  соответствовали ожирению 1–2 степени по ВОЗ. В соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ в модификации ВНОК (2010) выставлен диагноз ГБ. В контрольную группу вошли практически здоровые лица в количестве 56 человек, из них 32 мужчины и 24 женщины, в возрастной категории  $52,1 \pm 4,4$  года, со степенью АД  $<140/90$  мм рт. ст. и имеющие уровень общего холестерина плазмы  $<5,2$  ммоль/л, полученные эмпирические данные которых использованы в качестве цифрового диапазона нормальных значений у пациентов с ГБ. После скрининга и получения письменного информированного согласия врачами поликлиник, в соответствии с рекомендациями ВНОК (2013) пациентам с ГБ II стадии, степенью 2, риском 2 были назначены в виде монотерапии: небиволол в дозе  $7,2 \pm 2,8$  мг/сут (Небилет, Берлин Хеми) 51 пациенту; лизиноприл в дозе  $15,9 \pm 4,1$  мг/сут (Диротон, Гедеон Рихтер) 50 пациентам; лозартан в дозе  $84,5 \pm 15,5$  мг/сут (Лориста КРКА, Словения) 30 пациентам; индапамид в дозе  $1,5$  мг/сут (Арифон-ретард, Сервье) 45 пациентам; амлодипин в дозе  $8,5 \pm 1,4$  мг/сут (Нормодипин, Гедеон Рихтер) – 44 пациентам. Комбинация (нефиксированная) лизиноприла и индапамида в дозе  $8,1 \pm 1,9/1,5$  мг/сут назначена 57 пациентам с ГБ II стадии, степенью 2, риском 3. В исследование включены пациенты, достигшие целевого уровня АД на фоне АГТ.

Критерии исключения: непереносимость или систематический прием АГТ; пациенты, принимающие вегетокорректирующие или психотропные препараты; заболевания, влияющие на сосудистые и общерегуляторные показатели и ХСН более I ФК.

Статистическая обработка: полученные данные были распределены нормально. Для оценки статистической значимости различий средних величин применяли t-критерий Стьюдента соответственно для зависимых и независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Медикаментозная коррекция нарушений механизмов системы регуляции АД на периферическом уровне. К 6 месяцу АГТ увеличилась доля нормоциркуляторного (НЦТ) и спастического (СПТ) типов микроциркуляции на фоне уменьшения статического типа (СтЗТ). Увеличились значения  $\beta$ -АРМ в группах, получающих индапамид, амлодипин, и уменьшились – в группах небиволола, лозартана, лизиноприла и его комбинации с индапамидом у пациентов как с нормальной МТ, так и с ожирением (табл. 1). Монотерапия лизиноприлом у пациентов с нормальной массой тела сопровождалась увеличением среднего квадратического отклонения (СКО) на 16,7 %, коэффициента вариации (Kv) – на 17,3 % и уменьшением индекса вегетативной регуляции (ИВР) – на 21,0 %, активных механизмов регуляции нейrogenного тонуса (НТ) – на 31,4 %, вазомоторной активности (ВА) – на 20,0 %. У пациентов с ожирением в результате монотерапии лизиноприлом уменьшались СКО (на 20,8 %), Kv (на 20,3 %), не изменялись ИВР, НТ и ВА (табл. 1). Динамика микроциркуляторных изменений под влиянием терапии лизиноприлом, лозартаном и небивололом была односторонней. Монотерапия индапамидом у

пациентов с нормальной МТ и ожирением сопровождалась увеличением СКО (на 30,4 и 31,1 % соответственно), Kv (на 26,8 и 33,3 %) и уменьшением активности эндотелиального звена (А $\alpha$ /3 $\sigma$ ) (на 58,4 и 16,1 %), ИВР (на 57,3 и 56,1 %). Показатель ВА уменьшался только у пациентов с нормальной МТ (на 33,8 %), не изменяясь у пациентов с ожирением. Динамика микроциркуляторных изменений под влиянием терапии индапамидом и амлодипином была односторонней. Комбинированная терапия у пациентов с нормальной МТ и ожирением сопровождалась увеличением показателя микроциркуляции (ПМ) (на 27,9 и 22,2 % соответственно), СКО (на 60,6 и 61,7 %), Kv (на 54,3 и 53,6 %), ВА (на 54,1 и 53,2 %), а также уменьшением у пациентов с нормальной МТ А $\alpha$ /3 $\sigma$  на 61,4 %, ИВР – на 33,1 % (табл. 1). На фоне комбинированной терапии у пациентов с нормальной МТ и ожирением уменьшались: уровень ФНО- $\alpha$  (на 12,0 и 11,0 % соответственно), ИЛ-10 (на 5,0 и 4,4 %), ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 (на 6,7 и 4,2 %). Следовательно, АГТ лизиноприлом, небивололом, лозартаном и комбинацией лизиноприла и индапамида обладает корригирующим влиянием на периферический кровоток, а комбинацией индапамида и амлодипина – усилением симпатической активности. Антигипертензивные препараты, использованные нами в исследовании, имеют широкую доказательную базу. Им посвящено много работ [2, 9, 10], в том числе и влиянию на МЦ русло [11, 12], полученные результаты которых способствуют не только более углубленному осмыслению процессов формирования и прогрессирования ГБ, но и совершенствованию диагностики данного заболевания и алгоритма назначения АГТ. Полученные нами результаты обнаружили динамику со стороны МЦ в среднем через 3 месяца на фоне комбинированной терапии и через 6 месяцев на фоне монотерапии с неоднозначными по направленности и выраженности изменениями каждого из показателей, влияние на которые оказывали многие факторы, что делает невозможным использовать данный метод для оптимизации выбора и дальнейшего контроля АГТ.

*Медикаментозная коррекция нарушений механизмов системы регуляции АД на органном уровне.* Данные, полученные на органном уровне, у пациентов с нормальной МТ и ожирением не имели достоверных различий. По данным СМАД выявлено уменьшение индекса нагрузки временем систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в ночное и дневное время, увеличилось количество больных с профилем «dipper» (с нормальной МТ на 13,9 %, с ожирением – на 12,1 %), уменьшилось количество пациентов с профилем «non dipper» (на 44 и 17,6 % соответственно), полностью исчезли больные с профилем «night picker». По результатам ЭхоКГ уменьшались толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) на 4,3 % и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) на 3,8 %, время изоволюметрического расслабления (IVRT) на 13,6 %, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) на 3,4 %. Увеличивались соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) (на 15,4 %), значимо не изменялся размер левого предсердия (ЛП). Представленные изменения отражают улучшение структурного и функционального состояния сердца на фоне АГТ, что согласуется с данными литературы [11, 12]. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) как исходно, так и на фоне лечения оставалась в пределах нормальных значений.

По ЭКГ достоверных изменений со стороны индекса Соколова – Лайона, индекса Корнелла, интервала QT за время наблюдения не получено. Сравнительный анализ изменений почечного кровотока проде-

монстрировал недостоверные изменения на фоне АГТ, что связано не только с непродолжительным временем наблюдения (6 месяцев), но и условиями формирования групп.

Таблица 1

**Влияние антигипертензивной терапии на основные показатели системы микроциркуляции у больных гипертонической болезнью II стадии с учетом массы тела**

Показатели практически здоровых (n=56)	ИМТ < 25,0 кг/м <sup>2</sup> (n=143)					
	Лизиноприл (n=23)		Индапамид (n=25)		Лизиноприл+Индапамид (n=35)	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
ПМ (4,6±0,6)	4,02±0,3	4,0±0,5	3,67±0,6	3,78±0,5	3,53±0,4	4,5±0,6*
СКО (0,73±0,02)	0,25±0,01	0,3±0,06*	0,32±0,01	0,46±0,02*	0,28±0,01	0,71±0,04*
Kv (16,5±1,4)	6,2±0,04	7,5±0,07*	8,7±0,03	11,9±0,5*	7,9±0,7	16,0±0,6*
НТ (σ/ALF) (0,74±0,4)	0,7±0,02	0,48±0,02*	0,73±0,03	0,71±0,02	0,68±0,02	0,68±0,04
ВА (24,4±1,7)	8,5±0,2	6,8±0,7*	6,13±0,6	6,3±0,7	6,8±0,8	14,8±1,6*
Aα/3σ (0,45±0,04)	6,1±0,8	5,4±0,6	8,9±1,3	3,7±0,5*	8,8±1,4	3,4±0,6*
ИВР (28,2±0,06)	13,8±0,3	10,9±0,2*	9,6±0,6	4,1±0,5*	12,7±0,6	8,5±0,7*
β-АРМ (7,6±0,8)	51,4±2,2	27,1±0,6↓*	53,1±0,4	59,8±2,2↑*	51,6±2,9	31,2±2,5↓
	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> (n=134)					
	Лизиноприл (n=27)		Индапамид (n=20)		Лизиноприл+Индапамид (n=35)	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
ПМ (4,6±0,6)	4,0±0,5	3,9±0,5	3,65±0,4	3,84±0,3	3,5±0,2	4,4±0,6*
СКО (0,73±0,02)	0,34±0,03	0,19±0,06*	0,31±0,04	0,45±0,03	0,26±0,01	0,68±0,04*
Kv (16,5±1,4)	7,2±0,5	5,1±0,4*	8,4±0,01	11,2±0,03	7,6±0,5	15,4±0,4*
НТ (σ/ALF) (0,74±0,4)	0,68±0,05	0,67±0,02	0,7±0,01	0,69±0,04	0,69±0,3	0,7±0,5
ВА (24,4±1,7)	8,4±0,6	8,3±0,7	6,2±0,4	4,1±0,5*	6,5±0,3	13,9±0,8*
Aα/3σ (0,45±0,04)	6,3±0,8	6,4±0,6	8,7±0,2	7,3±0,5*	8,2±1,3	8,0±0,4*
ИВР (28,2±0,06)	13,7±2,3	13,5±1,1	9,8±0,5	4,3±0,2*	12,1±0,4	9,8±0,8*
β-АРМ (7,6±0,8)	52,1±2,4	28,1±0,6↓*	52,3±4,3	56,5±4,1↑	52,2±2,7	33,5±2,1↓

Примечание: данные представлены M±SD; ПМ – показатель микроциркуляции; СКО – среднее квадратическое отклонение ПМ; Kv – коэффициент вариации; НТ (σ/ALF) – нейрогенный тонус стенки микрососудов; ВА – вазомоторная активность; Aα/3σ – эндотелиальная активность; ИВР (LF/HF×100 %) – индекс вегетативной регуляции; \* – достоверные (p<0,05) изменения по сравнению с исходными значениями.

Медикаментозная коррекция нарушений механизмов системы регуляции АД на вегетативном и интегративном уровнях. Монотерапия индапамидом у пациентов с преобладанием Пс-типа вегетативной регуляции сопровождалась увеличением иРАС при низком (на 31,5 %) и высоком (на 24,6 %) уровнях РАС: относительного значения мощности волн низкой частоты (LF погм, п.у. %) на 51,8 и 36,9 % соответственно, коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF) – на 70,8 и 53,5 %, индекса централизации (ИЦ) – на 30,0 и 25,7 %, общей мощности спектра (TR) – на 62,3 и 38,8 %, коэффициента вариации (Cv) и среднего квадратического отклонения NN интервалов (SDNN) – в 2 раза (табл. 2). У пациентов с исходным Ст-типом вегетативной регуляции уменьшались иРАС при низком (на 23,5 %) и высоком (на 17,5 %) уровнях РАС: SDNN – на 23,0 и 11,5 %, Cv – на 26,6 и 20,0 % соответственно, TR – на 10,5 и 6,0 %, LF/HF увеличивались на 50,0 и 41,7 %, ИЦ – на 9,8 и 7,1 % (табл. 2). Аналогичные изменения со стороны РАС и ВСР получены у пациентов на фоне терапии амлодипином. Монотерапия небивололом у пациентов с Пс-типом вегетативной регуляции сопровождалась уменьшением иРАС при низком (на 36,5 %) и высоком (на 30,1 %) уровнях РАС: Cv – на 66,7 и 48,3 % соответственно, TR – на 34,9 и 28,8 %, также увеличением ИЦ (на 47,6 и 26,1 %) на фоне сохра-

нения высокого вклада очень низкочастотных колебаний. У пациентов с исходным Ст-типом вегетативной регуляции увеличивались иРАС при низком (на 46,1 %) и высоком (на 31,7 %) уровнях: Cv – на 40,0 и 37,5 %, SDNN – на 42,5 и 14,3 % с уменьшением удельного веса низкочастотных колебаний на фоне нормализации LF/HF (табл. 2). Аналогичные изменения со стороны РАС и ВСР получены у пациентов на фоне терапии лизиноприлом и лозартаном. Комбинированная терапия лизиноприлом и индапамидом при нефиксированном применении постоянных дозировок сопровождалась выраженными положительными сдвигами как при Ст, так и при Пс типах вегетативной регуляции. У пациентов со См-типом вегетативной регуляции и средним уровнем РАС цифровые значения изменялись незначительно. Несмотря на исходные различия показателей между пациентами внутри самих групп: мужчинами и женщинами, в зависимости от наличия ожирения – реакция на воздействие медикаментозной АГТ при сопоставимом антигипертензивном эффекте у них была однонаправленной и зависела от исходного уровня РАС, типа вегетативной регуляции. Длительная моно- и комбинированная АГТ приводила к трансформации уровня РАС и варианта вегетативной регуляции, что требует обязательного динамического контроля показателей ВСР и СДС. На основании проведенных иссле-

дований оформлен патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики гипертонической болезни (ГБ) II стадии и её лечения», основные положения которого отображены на рисунке.

Таблица 2

**Влияние небиволола и индапамида на показатели регуляторно-адаптивного статуса и вегетативной регуляции у обследованных с гипертонической болезнью**

Показатели практически здоровых (n=56)	Индапамид				Небиволол			
	Низкий уровень адаптации (n=12)		Высокий уровень адаптации (n=11)		Низкий уровень адаптации (n=12)		Высокий уровень адаптации (n=13)	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
Парасимпатикотонический вариант вегетативной регуляции								
SDNN, мс (34,2±2,3)	22,2±1,2	40,2±0,5*	62,4±2,1	52,3±2,2*	20,1±1,4	9,8±1,1*	52,1±1,5	22,5±1,3*
TP, мс <sup>2</sup> (2678,3±18,1)	326,3±8,4	865,4±26,9*	2123,8±26,9	3472,0±32,6*	212,6±2,6	138,2±5,4*	3173,2±32,6	2256,5±39,2*
Cv, % (4,1±0,3)	2,0±0,02	5,0±0,03*	7,0±0,05	5,0±0,01*	3,0±0,01	1,0±0,002*	6,0±0,5	3,1±0,001*
%VLF (17,0±1,3)	43,6±3,3	22,4±1,5*	36,5±2,2	29,8±1,5*	46,2±2,7	52,8±1,5*	23,5±0,2	26,4±0,1*
LF/HF (0,51±0,04)	0,38±0,001	1,3±0,04*	0,46±0,006	0,99±0,01*	0,356±0,001	0,83±0,03*	0,544±0,001	0,75±0,01*
LF norm, н.у. % (33,8±1,2)	27,4±0,06	56,8±0,06*	31,5±0,1	49,9±2,1*	26,3±1,4	45,4±2,6*	35,2±0,3	42,9±2,6*
HF norm, н.у. % (66,1 ±2,0)	72,6±4,8	43,2±2,5*	68,5±2,5	50,1±2,6*	73,7±5,8	54,6±3,0*	64,8±2,1	57,1±1,8*
ИЦ = VLF + LF/HF (0,85±0,08)	1,4±0,01	2,0±0,001*	1,3±0,02	1,75±0,005*	1,52±0,02	2,9±0,04*	1,02±0,001	1,38±0,01*
иРАС (75,3±3,2)	28,1±1,0	41,0±1,4*	73,1±4,2	96,0±2,6*	33,4±1,2	21,2±0,04*	29,2±1,2	20,4±1,8*
Симпатикотонический вариант вегетативной регуляции								
	(n=10)		(n=12)		(n=14)		(n=12)	
SDNN, мс (34,2±2,3)	26,5±1,5	20,4±1,2*	32,1±0,5	28,4±1,2*	24,7±1,4	43,0±1,1*	60,1±1,5	70,2±1,3*
TP, мс <sup>2</sup> (2678,3±18,1)	784,2±3,3	701,5±4,1*	3215,0±11,2	3021,5±10,8*	784,0±24,5	1360,0±36,8	4125,2±39,4	3212,0±42,2*
Cv, % (4,1±0,3)	3,0±0,01	2,2±0,02*	5,0±0,01	4,0±0,03*	3,0±0,01	5,0±0,06*	5,0±0,02	8,0±0,6*
%VLF (17,0±1,3)	38,4±0,02	31,6±0,001*	36,8±2,4	30,1±1,8*	65,4±2,8	42,8±3,1*	33,3±0,9	23,8±0,9*
LF/HF (0,51±0,04)	2,5±0,04	5,0±0,02*	2,1±0,01	3,6±0,01*	3,72±0,01	0,92±0,01*	2,3±0,03	0,36±0,01*
LF norm, н.у. % (33,8±1,2)	72,4±1,2	88,0±0,8*	67,9±3,3	78,2±2,4*	78,8±3,5	47,9±2,7*	69,7±3,6	26,5±1,0*
HF norm, н.у. % (66,1 ±2,0)	29,5±0,3	17,6±1,0*	32,1±1,5	21,8±2,1*	21,2±0,8	52,1±2,9*	30,3±1,4	73,4±3,3*
ИЦ = VLF + LF/HF (0,85±0,08)	8,3±0,04	9,2±0,03*	3,9±0,02	4,2±0,005*	12,7±0,2	2,4±0,01*	3,95±0,02	0,79±0,01*
иРАС (75,3±3,2)	34,0±1,7	26,0±1,7*	30,3±1,5	25,0±1,3*	38,4±1,6	71,2±2,9*	43,1±2,4	63,1±2,2*

*Примечание:* данные представлены M±SD; SDNN – среднее квадратическое отклонение NN интервалов; Cv – коэффициент вариации; TP – общая мощность спектра; LF norm н.у. % – относительное значение мощности волн низкой частоты в нормализованных единицах; HF norm, н.у. % – относительное значение мощности волн высокой частоты в нормализованных единицах; LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; %VLF – мощность волн очень низкой частоты; ИЦ – индекс централизации; иРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса; \* – достоверные (p<0,05) изменения по сравнению со здоровыми.

**Заключение.** Многоуровневый анализ нарушений механизмов системы регуляции АД у больных ГБ позволяет не только оценить роль каждого уровня регуляции в развитии заболевания, но и дать комплексную оценку эффективности АГТ:

– Медикаментозная коррекция нарушений механизмов регуляции АД на периферическом уровне сопровождалась различными по выраженности и направленности изменениями каждого конкретного показателя, которые зависели от исходного типа МЦ, давности терапии выбранным препаратом,

от массы тела, гендерных особенностей и носили отсроченный характер – от 3 до 6 месяцев.

– Медикаментозная коррекция нарушений механизмов системы регуляции АД на органном уровне сопровождалась динамикой АД и его суточного ритма, что указывает на сам факт антигипертензивного действия препаратов, а органопротективные эффекты изменялись достоверно, но не ранее 3–6 месяцев.

– Медикаментозная коррекция нарушений механизмов системы регуляции АД на интегративном и вегетативном уровнях сопровождалась увеличением

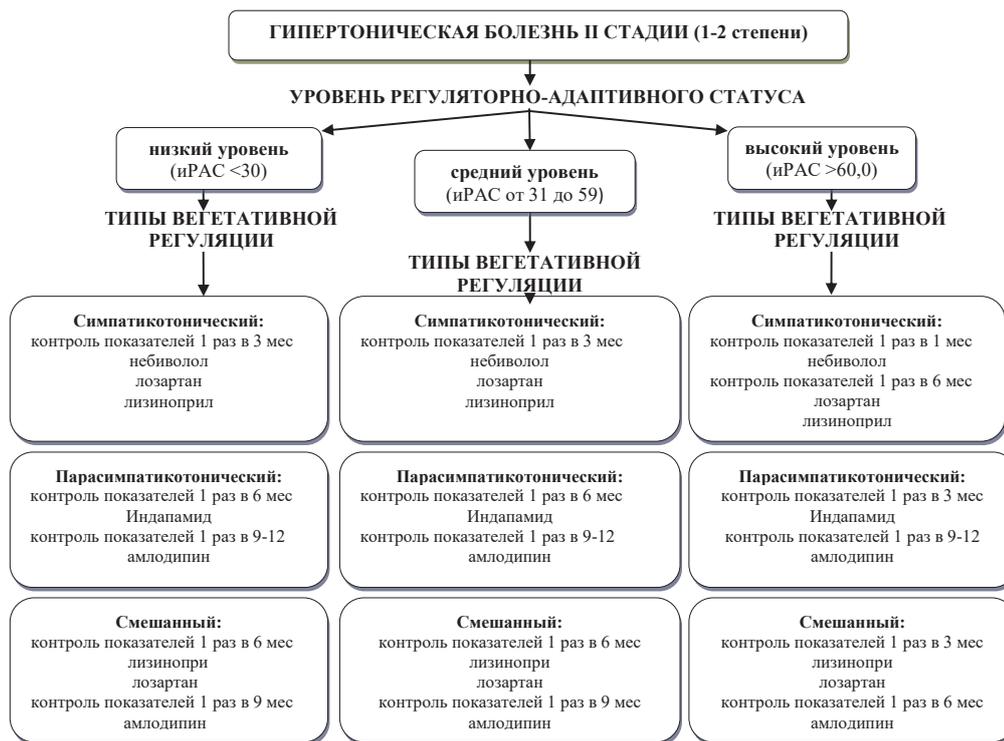


Рис. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии гипертонической болезни II стадии

показателя иРАС: при исходном Ст-типе вегетативной регуляции на фоне терапии небивололом, лизиноприлом и лозартаном; при исходном Пс-типе – на

для дальнейшего совершенствования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. [et al.]. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
- Карлов Ю. А. Новые рекомендации по артериальной гипертонии РМОАГ/ВНОК 2010: Вопросы комбинированной терапии. *PMЖ.* 2010;18(22):1290-1297. [Karrov Ju. A. Novye rekomendacii po arterial'noj gipertenzii RMOAG/VNOK 2010: Voprosy kombinirovannoj terapii. *RMZh. – Russian medical journal.* 2010;18(22):1290-1297. (In Russ.)].
- Адашева Т. В., Саморукова Е. И., Задюченко В. С., Нестеренко О. И. На чем основывается оптимальный выбор антигипертензивной терапии: на специфических для класса эффектах или особых свойствах препарата. *Тер. архив.* 2013;9:102-106. [Adasheva T. V., Samorukova E. I., Zadiuchenko V. S., Nesterenko O. I. Na chem osnovyvaetsja optimal'nyj vybor antigipertenzivnoj terapii: na specificheskikh dlja klassa jeffektah ili osobyh svojstvah preparata. *Ter. arhiv. – Therapeutic Archive.* 2013;9:102-106. (In Russ.)].
- Шальнова С. А., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии. *Врач.* 2009;12:39-42. [Shal'nova S. A., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial'naja gipertenzija i priverzhennost' terapii. *Vrach. – Doctor.* 2009;12:39-42. (In Russ.)].
- Стрюк Р. И., Голикова А. А., Брыткова Я. В., Абдуразакова А. М. Вегетативный статус у женщин с гипертонической болезнью в перименопаузе и при беременности. *Кардиология.* 2012;52(7):36-41. [Strjuk R. I., Golikova A. A., Brytkova Ja. V., Abdurazakova A. M. Vegetativnyj status u zhenshhin s gipertonicheskoj boleznju v perimenopauze i pri beremennosti. *Kardiologija. – Cardiology.* 2012;52(7):36-41. (In Russ.)].
- Lucini D., Solaro N., Pagani M. May autonomic indices from cardiovascular variability help identify hypertension? *J. Hypertens.* 2014;32(2):363-373. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000020>

- Sala R., Malacarne M., Solaro N., Pagani M., Lucini D. A Composite Autonomic Index as Unitary Metric for Heart Rate Variability: A Proof of Concept. *Eur. J. Clin. Invest.* 2017;47(3):241-249. <https://doi.org/10.1111/eci.12730>
- Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. [Pokrovskij V. M. Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm v ocenke reguljatorno-adaptivnyh vozmozhnostej organizma. Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2010. (In Russ.)].
- Джаиани Н. А. Ингибиторы АПФ – лидеры в лечении АГ. Фокус на лизиноприл. *PMЖ.* 2013;10(3):154-157. [Dzhaiani N. A. Ingibitory APF – lidery v lechenii AG. Fokus na lizinopril. *RMZh. – Russian medical journal.* 2013;10(3):154-157. (In Russ.)].
- Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертонии: возможности амлодипина. *Лечащий врач.* 2013;2:7-13. [Morozova T. E., Andrushhishina T. B. Sovremennye aspekty farmakoterapii arterial'noj gipertenzii: vozmozhnosti amlodipina. *Lechashhij vrach. – Attending doctor.* 2013;2:7-13. (In Russ.)].
- Гурфинкель Ю. И., Кудуткина М. И., Парфенова Л. М., Орлов В. А. Особенности микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами АПФ и диуретиками. *Российский кардиологический журнал.* 2011;88(2):43-48. [Gurfinkel' Ju. I., Kudutkina M. I., Parfenova L. M., Orlov V. A. Osobennosti mikrotsirkulyatsii u bol'nykh s khronicheskoj serdechnoy nedostatochnost'yu na fone lecheniya ingibitorami APF i diuretikami. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal. – Russian Journal of Cardiology.* 2011;88(2):43-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2011-2-43-48>
- Нижегородцев М. Ю., Тепляков А. Т., Кузнецова А. В., Лукинов А. В., Горюцкий В. Н. Оценка влияния блокатора АТ1-рецепторов ангиотензина II Валсартана на регресс постинфарктного ремоделирования левого желудочка, нарушение микроциркуляции и инсулино-резистентности у больных ИБС, отягощенной сахарным диабетом 2 типа. *Сибирский медицинский журнал.*

фоне терапии амлодипином и индапамидом; при исходном См-типе вегетативной регуляции на фоне комбинированной терапии индапамидом и лизиноприлом.

– Интегративный и вегетативный уровни системы регуляции АД дают объективную количественную оценку функционального состояния организма, характеризуют влияние терапии не только на органы или функцию мишень, но и на организм как целостную систему, что позволяет предложить новый методологический подход как в оптимизации выбора АГТ, так и дальнейшего её контроля у пациентов с ГБ. Такой подход носит универсальный характер и создаёт предпосылки

2009;1:6-12. [Nizhegorodtsev M. YU., Teplyakov A. T., Kuznetsova A. V., Lukinov A. V., Goryutskiy V. N. Otsenka vliyaniya blokatora AT1-retseptorov angiotenzina II Valsartana na regress postinfarktogo remodelirovaniya levogo zheludochka, narusheniye mikrotsirkulyatsii i

insulinorezistentnosti u bol'nykh IBS, otyagoshchennoy sakharnym diabetom 2 tipa. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. – *Siberian medical journal*. 2009;1:6-12. (In Russ.)). <https://doi.org/10.24412/FetRXIEgymc>

#### Сведения об авторах:

Елисеева Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии; тел.: 89184375923; e-mail: [yeliseyeva@mail.ru](mailto:yeliseyeva@mail.ru)

Самородская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89282600099; e-mail: [docsam@mail.ru](mailto:docsam@mail.ru)

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 616.132.2-072.7-036.82  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15056>  
ISSN – 2073-8137

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЕГО ДИНАМИКА НА ФОНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

В. П. Михин, В. Н. Коробова, А. В. Харченко, М. А. Чернятина,  
Н. И. Громнацкий, В. А. Выгодин, А. Б. Каюшников, С. М. Ледовский

Курский государственный медицинский университет, Российская Федерация

## FUNCTIONAL STATUS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY PATHOLOGY AND ITS DYNAMICS DURING REHABILITATION

Mikhin V. P., Korobova V. N., Kharchenko A. V., Chernjatina M. A.,  
Gromnackiy N. I., Vygodin V. A., Kayushnikov A. B., Ledovskiy S. M.

Kursk State Medical University, Russian Federation

Проведено исследование функционального состояния организма 197 пациентов с острой коронарной патологией (ОКП) в возрасте 40–65 лет с помощью аппаратно-программного комплекса «Динамика-Омега-М». Выявлено, что на госпитальных и постгоспитальных этапах реабилитации показатели функционального состояния (ФС) больных ОКП были ниже нормы, однако между больными нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда имелся ряд различий в период с 3-х суток до 6-го месяца по значению показателей адаптации сердечно-сосудистой системы (А), центральной регуляции (С) и интегральному показателю здоровья (Н). Динамические изменения на фоне реабилитации были однонаправленны и проявлялись в увеличении значений показателей А, С, D, Н и снижении показателя В у больных как нестабильной стенокардией, так и острым инфарктом миокарда.

*Ключевые слова:* нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, функциональное состояние, программно-аппаратный комплекс «Омега-М»

Peculiarities of functional state (FS) in 197 patients (aged 40–65 years old) with an acute coronary pathology was assessed by the Dynamics-Omega-M software and hardware system. It was revealed that at hospital and post-hospital rehabilitation, the parameters of FS in patients with acute coronary pathology were under the norm. However, the number of differences was registered between the 3rd day and 6th months of the study in values of parameters of adaptation of the cardiovascular system (A), central regulation (C), and the integral index of health (H) between patients with unstable angina and acute myocardial infarction. Dynamic changes during the period of rehabilitation were unidirectional and manifested in an increase of the values of A, C, D, H parameters and a decrease in B parameter in patients with both unstable angina and acute myocardial infarction.

*Keywords:* unstable angina, acute myocardial infarction, functional state, software and hardware complex «Dynamics-Omega-M»

**Для цитирования:** Михин В. П., Коробова В. Н., Харченко А. В., Чернятина М. А., Громнацкий Н. И., Выгодин В. А., Каюшников А. Б., Ледовский С. М. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЕГО ДИНАМИКА НА ФОНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):240-243. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15056>

**For citation:** Mikhin V. P., Korobova V. N., Kharchenko A. V., Chernjatina M. A., Gromnackiy N. I., Vygodin V. A., Kayushnikov A. B., Ledovskiy S. M. FUNCTIONAL STATUS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY PATHOLOGY AND ITS DYNAMICS DURING REHABILITATION. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):240-243. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15056> (In Russ.)