

Влияние исходного клинико-функционального состояния больных артериальной гипертензией на динамику суточных показателей артериального давления и синусового ритма в ходе антигипертензивной терапии

П.Г. Талабанов¹, И.А. Козловская², Г.В. Рябыкина², А.В. Соболев², Е.Ш. Кожемякина²

¹Клиническая больница № 8 Обнинского района Калужской области, Обнинск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить связь исходного клинико-функционального состояния пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с динамикой суточных показателей артериального давления (АД) и синусового ритма на фоне гипотензивной терапии.

Материалы и методы. Обследованы (общеклиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография, суточное бифункциональное мониторирование с определением средневзвешенной вариации ритмограммы – СВВР, клинический и биохимический анализ крови, гликированный гемоглобин, тиреоидные гормоны) и распределены в группы по приему гипотензивных препаратов основных классов и комбинированной терапии 38 пациентов с впервые выявленной АГ. В дальнейшем проводился динамический контроль эффективности лечения (через 2–4 нед, затем каждые 1–2 мес), клинически и при бифункциональном мониторировании, коррекция терапии. Срок наблюдения составил 8 мес.

Результаты и обсуждение. К моменту окончания исследования целевого уровня АД достигли 27 человек, значимое снижение систолического/диастолического АД (на 10/5 мм рт. ст. и более) имело место у 30 пациентов. Обнаружена связь эффективности антигипертензивного лечения с исходными клинико-инструментальными показателями пациентов: возрастом, размерами сердца (в том числе при гипертрофии левого желудочка – ГЛЖ), уровнем тиреотропного гормона крови (ТТГ) и глюкозы крови натощак (в пределах нормы). Уровень СВВР также коррелировал с этими показателями и был достоверно выше у больных, достигших значимого снижения АД. Достоверной динамики СВВР в изучаемой группе больных не обнаружено. Связи между исходным уровнем АД с СВВР и их изменениями не выявлено. Показана связь индекса массы миокарда с уровнем ТТГ и гликированного гемоглобина.

Заключение. СВВР отражает тяжесть органических изменений сердца, связанных с возрастом, давностью заболевания, метаболическим профилем, развитием ГЛЖ – поражения сердца как органа-мишени при АГ, но не подходит для анализа его функциональных изменений в пределах одной стадии заболевания.

Ключевые слова: варибельность сердечного ритма, СВВР, артериальное давление, антигипертензивная терапия.

Pre-treatment condition effects on blood pressure and heart rate variability change in patients with arterial hypertension on therapy

P.G. Talabanov¹, I.L. Kozlovskaya², G.V. Ryabykina², A.V. Sobolev², E.Sh. Kozhemyakina²

¹Hospital №8, Obninsk district, Kaluga region, Obninsk, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship of the initial clinical and functional state of patients with arterial hypertension (AH) with the dynamics of daily indices of blood pressure (BP) and sinus rhythm on antihypertensive therapy.

Materials and methods. 38 patients were examined (general clinical examination, electrocardiography, echocardiography, daily bifunctional monitoring with the determination of weighted average rhythmogram variations – WARV, clinical and biochemical analysis of blood, glycated hemoglobin, thyroid hormones) and distributed according to the use of hypotensive drugs of main classes and combined therapy AH. Dynamic monitoring of the effectiveness of treatment was carried out (after 2–4 weeks, then every 1–2 months), clinically and with bifunctional monitoring, correction of therapy. The observation period was 8 months.

Results and discussion. By the end of the study, 27 patients had target blood pressure, significant decrease in systolic / diastolic blood pressure (10/5 mm Hg and more) occurred in 30 patients. A correlation was found between the effectiveness of antihypertensive treatment and the initial clinical and instrumental parameters of patients: age, heart size (including left ventricular hypertrophy – LVH), thyroid stimulating blood hormone (TSH) level and fasting blood glucose (within normal limits). The level of WARV also correlated with these indicators and was significantly higher in patients who achieved a significant reduction in blood pressure. No significant dynamics of WARV was detected. No relationship between baseline blood pressure with WARV and their changes were identified. The connection of the myocardial mass index with the level of TSH and glycated hemoglobin was demonstrated.

Conclusion. The WARV reflects the severity of organic heart changes associated with age, disease duration, metabolic profile, LVH – heart damage as a target organ in AH, but is not suitable for analyzing its functional changes within one stage of the disease.

Keywords: heart rate variability, WARV, blood pressure, antihypertensive therapy.

АГ – артериальная гипертензия
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АК – антагонист кальция
ББ – бета-блокатор
ВСР – варибельность синусового ритма
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка
КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка
КСО – конечно-систолический объем левого желудочка
КСР – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек
САД – систолическое артериальное давление
СВВР – средневзвешенная вариация ритмограммы
СМАД – суточный мониторинг артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ССО – сердечно-сосудистое осложнение

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТТГ – тиреотропный гормон
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 43,4% (около 45 млн человек) [1]. АГ является одновременно наиболее часто встречаемым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), а также фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Риск ССО уменьшается при снижении артериального давления (АД) до целевого уровня (110–140/70–90 мм рт. ст.), независимо от выбора терапии. Таким образом, выбор препарата основывается на его антигипертензивной эффективности и переносимости. При этом эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) зависит от многих факторов: возраста пациента, длительности заболевания, поражения органов-мишеней, наличия сопутствующей патологии [1, 2].

В настоящее время многие исследователи пытаются использовать различные подходы к анализу вариабельности ритма сердца для прогнозирования эффективности тех или иных классов антигипертензивных препаратов [3–5].

В наших предыдущих исследованиях [6, 7] выявлена связь между эффективностью АГТ бета-блокаторами (ББ) с их влиянием на суточную вариабельность синусового ритма (ВСР). Как правило, достижения целевого уровня АД сопровождалось улучшением показателей ВСР.

Цель исследования: изучить связь исходного клинко-функционального состояния пациентов с АГ I–II степени с динамикой суточных показателей АД и синусового ритма в ходе лечения антигипертензивными препаратами основных классов.

Материалы и методы

В исследование включено 38 пациентов (19 мужчин и 19 женщин), возраст от 32 до 60 лет (средний возраст – 49,3±8,9 года) с впервые выявленной эссенциальной АГ I–III степени, не страдающих другими заболеваниями, в том числе нарушениями ритма и проводимости сердца. Включенные в исследование больные не получали АГТ до обследования.

Обследование и выбор лечения проводили в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ, разработанными Российским обществом по артериальной гипертензии в 2015 г. [8]. На этапе включения всем пациентам проводили стандартное обследование с оценкой риска ССО: сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня тиреоидных гормонов и гликированного гемоглобина, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ; аппарат Toshiba, Япония), а также бифункциональное мониторирование

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование (n=38)

Показатель	Мужчины	Женщины
Возраст, годы, М±m	48,0±8,3	50,1±9,5
ИМТ, кг/м ² , М±m	28,5±3,5	31,7±4,8
Глюкоза крови натощак, ммоль/л, М±m	4,8±0,4	5,0±0,4
Общий холестерин, ммоль/л, М±m	4,9±0,3	4,8±0,2
ЭКГ-признаки ГЛЖ, n	4	2
Эхопризнаки ГЛЖ, n*	8	10
АГ I степени, n	12	11
АГ II–III степени, n	7	8
САД/ДАД клиническое, мм рт. ст., М±m	161±19/94±11	165±19/98±12
САД/ДАД по монитору, мм рт. ст., М±m	151±15/87±10	151±15/87±11
Повышенная вариабельность АД, n**	4	7
ЧСС ср., уд/мин, М±m	76±7	78±9
СВВР, М±m	876±289	828±319

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД. *Наличие ГЛЖ устанавливали по величине индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) >115 г/м² у мужчин, >95 г/м² у женщин (рекомендация Американского общества по эхокардиографии, 2005); **в качестве повышенной рассматривалась вариабельность САД >15 мм рт. ст., ДАД >12 мм рт. ст.

ЭКГ и АД (комплекс «Союз», «ДМС Передовые Технологии», Россия) с определением параметров суточной ВСР.

В качестве основного показателя суточной ВСР мы оценивали средневзвешенную вариацию ритмограммы (СВВР) – синтезированный параметр, отражающий как распределение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток, так и связь между ЧСС и величиной сопутствующей синусовой аритмии. Ранее нами показана информативность СВВР при анализе динамических изменений сердечного ритма в ходе лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью [9, 10].

Результаты клинико-инструментального обследования пациентов представлены в **табл. 1**.

С антигипертензивной целью 23 пациентам с низким и средним риском ССО первым этапом назначалась монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприлом в дозе 5 мг 1 раз в день, либо антагонистом кальция (АК) амлодипином в дозе 5 мг 1 раз в день, либо ББ бисопрололом в дозе 2,5 мг 1 раз в день.

Контактная информация:

Козловская Ирина Леонидовна – к.м.н., н.с. лаб. ЭКГ отд. новых методов исследования НИИЦ кардиологии; тел.: +7(916)617-66-02; e-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru

Сведения об авторах:

Талабанов Павел Геннадьевич – врач-кардиолог КБ № 8

Рябыкина Галина Владимировна – д.м.н., проф., руководитель лаб. ЭКГ отд. новых методов исследования НИИЦ кардиологии

Соболев Александр Владимирович – д.т.н., в.н.с. лаб. ЭКГ отд. новых методов исследования НИИЦ кардиологии

Кожмякина Елена Шамильевна – инженер лаб. ЭКГ отд. новых методов исследования НИИЦ кардиологии

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от приема препаратов при АГТ

Тактика лечения и препараты	Число пациентов
Монотерапия:	
ББ	9
ИАПФ	7
АК	7
Комбинированная терапия:	
ИАПФ+АК	15

Рандомизация проводилась методом закрытых конвертов. Если при контроле через 2–4 нед клиническое АД превышало целевой уровень (140/90 мм рт. ст.), проводилась коррекция лечения: увеличение дозы, замена препарата либо переход к комбинированной терапии. Пятнадцать больным с высоким и очень высоким риском ССО комбинированная терапия назначалась на первом визите (табл. 2).

В дальнейшем осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами. Повторное бифункциональное мониторирование проводилось через 2–4 нед от начала лечения, а затем с интервалом в 2–3 мес. За значимую динамику АД при суточном мониторировании принято изменение САД на 10 мм рт. ст., ДАД – на 5 мм рт. ст. Максимальный срок наблюдения составил 8 мес.

Результаты

Динамика АД в ходе терапии. Через 2–4 нед от начала лечения из 38 пациентов целевого уровня клинического АД достигли 17 человек, к последнему визиту число больных с целевым уровнем клинического АД возросло до 27; значимое снижение среднесуточных показателей АД по монитору имело место у 30 пациентов (табл. 3).

Эффективность АГТ в значительной степени связана с исходными клинико-инструментальными показателями пациентов. Больные, достигшие на фоне терапии целевых показателей АД, по сравнению с не достигшими, моложе, имеют достоверно меньшие размеры сердца, а также более низкий (в пределах нормальных значений) уровень тиреотропного гормона крови (ТТГ) и глюкозы крови натощак (табл. 4).

Уровень исходного клинического и мониторного САД в группе пациентов, не достигших целевого АД, значимо выше, чем у достигших, а исходные показатели СВВР – значимо ниже; достоверных различий по ДАД не отмечено (табл. 5). Не выявлено также достоверных различий клинических и среднесуточных значений ЧСС.

Корреляции СВВР с изучаемыми параметрами. Результаты сопоставления СВВР с другими клинико-инструментальными показателями пациентов исследуемой группы приведены в табл. 6. Выявлена достоверная связь СВВР с возрастом пациента, размерами сердца (в том числе и при ГЛЖ), а также уровнем глюкозы крови (в диапазоне

4,5–5,4 ммоль/л) и ТТГ (в диапазоне 1,8–3,4 мЕд/дл). Значимой связи между исходными уровнем АД с СВВР, а также между их изменениями не выявлено, однако корреляция вариабельности САД с СВВР достоверна.

Исходно низкий уровень СВВР (<600 мс) отмечался у 7 пациентов. Все эти пациенты достигли снижения АД по данным суточного мониторинга АД (СМАД) на 10/5 мм рт. ст. и более.

У всех больных с исходно низкой СВВР имела место ГЛЖ. САД в данной группе в среднем на 10 мм рт. ст. выше, по сравнению с остальными пациентами, однако данные различия не достигали критериев статистической достоверности (при клиническом измерении $p=0,09$, при СМАД $p=0,08$). Уровень гликированного гемоглобина в группе с патологическим снижением СВВР достоверно более высоким ($5,47\pm 0,37\%$ против $5,14\pm 0,38\%$; $p=0,04$).

Корреляции ГЛЖ с глюкозой крови, ТТГ и АД. У пациентов с ГЛЖ, по сравнению с больными без ГЛЖ, при СМАД и клинически зарегистрирован более высокий уровень САД (на 10–15 мм рт. ст.), а также более высокая концентрация ТТГ ($2,93\pm 0,53$ против $2,38\pm 0,86$ мЕд/л) и глюкозы крови натощак ($4,97\pm 0,47$ против $4,73\pm 0,35$ ммоль/л). Также отмечена тенденция к увеличению ИММЛЖ, утолщению МЖП и ЗСЛЖ при повышении уровня гликированного гемоглобина ($r=0,3$; $p=0,075$). СВВР в группе больных с ГЛЖ ожидаемо ниже, по сравнению с пациентами, исходно имевшими нормальные показатели массы миокарда (720 ± 226 и 970 ± 316 , соответственно).

Динамика АД и СВВР в ходе лечения. В течение всего периода наблюдения на разных сроках от начала лечения (2–4 нед, 3 мес, 6–8 мес) достоверной однонаправленной динамики СВВР не отмечено, как во всей исследуемой группе пациентов в целом, так и среди больных, достигших на фоне лечения значимого снижения АД (не менее чем на 10/5 мм рт. ст.).

В частности, из 30 пациентов, достигших значимого снижения АД, у 14 СВВР оставалась неизменной, у 9 больных имело место снижение СВВР, и лишь у 7 пациентов, достигших наиболее выраженного снижения САД по монитору на 15 мм рт. ст. и более, имело место увеличение СВВР на 100 мс и более (табл. 7).

В целом у больных, достигших значимого снижения АД, на разных сроках лечения СВВР до начала и во время лечения достоверно больше, чем у не достигших.

Обсуждение

В соответствии с полученными результатами, эффективность АГТ закономерно выше среди пациентов более молодого возраста, с меньшей давностью латентно протекавшего заболевания (о чем можно судить по степени увеличения толщины стенок и индекса массы миокарда, наличию ГЛЖ), а также с более низким исходным АД и благоприятным метаболическим профилем: низким уровнем глюкозы крови натощак и ТТГ.

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей АД на фоне терапии в исследуемой группе в различные сроки лечения ($p<0,001$)

Срок лечения	САД клиническое, мм рт. ст.	ДАД клиническое, мм рт. ст.	САД среднесуточное, мм рт. ст.	ДАД среднесуточное, мм рт. ст.
До лечения	163±19	96±11	151±15	87±10
2–4 нед	156±15	93±9	146±7	84±8
2 мес	145±16	86±10	136±16	78±10
Свыше 4 мес	141±20	83±12	132±15	76±9

Таблица 4. Среднегрупповые значения исходных клинико-инструментальных показателей в группах с эффективной и неэффективной АГТ

Показатель	Лечение неэффективно	Лечение эффективно	<i>p</i>
Возраст, годы	53,06	46,24	0,02
КДР, мм	48,35	45,81	≤0,01
КСР, мм	31,53	32,05	НЗ
КДО, мл	109,82	94,33	0,02
КСО, мл	40,88	33,05	≤0,01
ТМЖП, мм	12,65	11,62	0,06
ТЗСЛЖ, мм	12,06	11,05	0,06
Масса миокарда, г	233,35	190,76	≤0,01
ИММЛЖ, г/м ²	112,35	95,43	0,02
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,09	4,73	≤0,01
ТТГ, мЕд/л	2,99	2,35	≤0,01

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, НЗ – различия не значимы.

Таблица 5. Среднегрупповые значения исходного клинического и суточного АД и исходных величин СВВР в группах с эффективной и неэффективной АГТ

Показатель	Лечение неэффективно	Лечение эффективно	<i>p</i>
Клиническое САД	170,83	156,00	0,01
Клиническое ДАД	99,00	92,65	0,08
Мониторное суточное САД	156,20	146,07	0,03
Мониторное суточное ДАД	89,44	84,26	НЗ
СВВР	733,83	958,60	0,02

Таблица 6. Корреляции исходных значений СВВР с другими исходными клинико-инструментальными показателями

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст, годы	-0,7	<0,001
ТМЖП, мм	-0,4	0,02
ТЗСЛЖ, мм	-0,3	0,04
ИММ ЛЖ, г/м ²	-0,4	≤0,01
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	-0,4	0,01
ТТГ, мЕд/л	-0,4	≤0,01
Вариабельность САД	-0,3	0,04

Таблица 7. Изменения АД и СВВР у больных АГ в течение изучаемого периода

Изменение	АД не изменилось	АД значимо снизилось
СВВР не изменилась	7	14
СВВР увеличилась на 100 мс и более	–	7 (снижение САД на 15 мм рт. ст. и более)
СВВР уменьшилась на 100 мс и более	1	9

Известно, что метаболический синдром является фактором риска резистентности и осложнений при АГ. В исследуемой группе пациентов из составляющих метаболического синдрома наблюдались высокое АД и избыточная масса тела (имела место у 11 больных, у 14 – ожирение 1-й степени). Возможно, именно с выраженной однородностью группы по ИМТ объясняется отсутствие значимой связи этого показателя с эффективностью лечения.

Явных нарушений углеводного обмена у включенных в исследование пациентов не отмечалось. Тем не менее лица с высоким нормальным уровнем глюкозы крови натощак в достоверно меньшем количестве случаев достигали значимого снижения АД, а также его целевых показателей, по сравнению с больными, имевшими исходно более низкий уровень глюкозы. Кроме того, в ходе исследования выявлена тенденция к утолщению миокарда на фоне повышения концентрации гликированного гемоглобина.

Мы не нашли однозначного объяснения этому факту, однако ранее показано, что высокий нормальный уровень глюкозы крови натощак может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска сердечно-сосудистой смерти. В частности, в ходе наблюдения за пациентами без нарушений углеводного обмена в возрасте 40–59 лет в течение 22 лет у испытуемых с концентрацией глюкозы крови в пределах 4,9–6,0 ммоль/л показано увеличение риска сердечно-сосудистой смерти на 53%, по сравнению с остальными [11].

Другим фактором, опосредующим эффективность АГТ, оказалась концентрация ТТГ в крови. Уровень ТТГ у всех больных, включенных в исследование, находился в диапазоне нормальных значений, однако у больных, не достигших значимого снижения АД на фоне терапии, он достоверно выше. Кроме того, в ходе исследования обнаружена отрицательная связь ТТГ с ГЛЖ, что также отражает более тяжелое течение АГ при высокой нормальной концентрации ТТГ.

Это наблюдение согласуется с данными литературы. В частности, в двух норвежских исследованиях – Tromso и HUNT – выявлено, что повышение уровня ТТГ даже в пределах нормальных значений ассоциируется с повышением АД [12, 13].

Описана также связь между высоким нормальным уровнем ТТГ и метаболическим синдромом. В ряде исследований, проведенных в Китае, Испании, Бразилии, показано, что у лиц с высоким нормальным уровнем ТТГ (от 2,5 до 4,5–5,0 мЕд/л) риск метаболического синдрома повышен в 1,2–1,8 раза по сравнению с группами, где ТТГ ближе к нижней границе нормы [14–16].

Важным результатом нашего исследования стало отсутствие достоверной динамики СВВР при достижении целевых показателей АД, в том числе у больных без ГЛЖ, а также отсутствие его связи с АД.

Как известно, ВСР снижается с возрастом, длительностью течения АГ, а также поражением органов-мишеней, что представляется вполне закономерным и, по-видимому, связано с постепенной и необратимой инволюцией вегетативных нервных окончаний в миокарде [17]. Наши наблюдения согласуются с этими данными: связь СВВР с возрастом, толщиной стенок и массой миокарда, показателями углеводного обмена и ТТГ отражает, по существу, ослабление механизмов вегетативной регуляции на фоне старения и соматической отягощенности. Логично также, что у более морбидных больных, труднее поддающихся лечению, исходная СВВР также достоверно ниже.

В отличие от абсолютных значений АД, суточная вариабельность САД, определяемая как стандартное отклонение нескольких измерений САД в течение суток и обусловлен-

ная повышением ригидности артерий, снижением эластичности стенки, отрицательно связана с СВВР. Как и СВВР, суточная вариабельность АД рассматривается в качестве предиктора: ее прогностическое значение доказано для цереброваскулярных и коронарных событий при АГ [18].

В противоположность необратимым процессам, устранение проходящей ишемии миокарда (и, вероятно, нервных окончаний вегетативной нервной системы в миокарде) при эндоваскулярном лечении или аортокоронарном шунтировании приводило к положительной динамике СВВР у больных ИБС [19].

Поскольку снижение АД не может устранить необратимые изменения при АГ, но замедляет их прогрессирование, можно предположить, что с течением времени при адекватном лечении СВВР будет снижаться медленнее, чем без лечения.

Возможно также, что изменения функционального состояния пациентов с АГ связаны с различными механизмами воздействия антигипертензивных препаратов на сердеч-

но-сосудистую систему и, как следствие, с различным влиянием на сердечный ритм. Кроме того, при исследовании связи изменений ритма и АД могут использоваться другие, более тонкие методы исследования.

Заключение

СВВР может рассматриваться в качестве маркера органических изменений сердца, связанных с возрастом, давностью заболевания, метаболическим профилем, развитием ГЛЖ – поражения сердца как органа-мишени при АГ, а также в качестве возможного предиктора эффективности лечения, но не подходит для анализа его функциональных изменений в пределах одной стадии заболевания. Для исследования связи изменений ритма и АД могут использоваться другие, более тонкие методы исследования. Об этом будет сказано в последующих работах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;(10):4-12 [Chazova IYe, Zhernakova YuV, Oshchepkova YeV, et al. The prevalence of cardiovascular risk factors in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;(10):4-12 (In Russ.)].
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH и ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии ESH и ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;1(105):7-94 [Clinical practice guidelines on treatment of arterial hypertension. ESH/ESC Working group on arterial hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):7-94 (In Russ.)].
3. Malik M, Huikuri H, Lombardi F, et al. The purpose of heart rate variability measurements. *Clin Auton Res*. 2017;(27):16-8.
4. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(4):355-63 [Kiselev AR, Gridnev VI, Karavayev AS, et al. Personalization of the approach to the appointment of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension based on the individual characteristics of the autonomic dysfunction of the cardiovascular system. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2011;17(4):355-63 (In Russ.)].
5. Рябыкина Г.В., Чазова И.Е., Мычка В.Б. и др. Динамика вариабельности ритма сердца при лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2008;(7):18-24 [Ryabykina GV, Chazova IE, Mychka VB, et al. Dynamics of heart rate variability in the treatment of arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2008;(7):18-24 (In Russ.)].
6. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. Москва: Медпрактика-М; 2016. 347 с. [Ryabykina GV, Sobolev AV. *Kholterovskoe i bifunktsional'noe monitorirovanie EKG i arterial'nogo davleniya* [Holter and bifunctional monitoring of ECG and blood pressure] Moscow: Medpraktika-M; 2016. 347 p. (In Russ.)].
7. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Новый метод анализа вариабельности синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограмме двойных изломов. Медицинский алфавит. *Современная функциональная диагностика*. 2017;(1):22-6 [Sobolev AV, Ryabykina GV, Kozhemyakina ESh. A new method for analyzing sinus rhythm variability over long periods of time, taking into account the presence of double kinks on the rhythmogram. Medical alphabet. *Sovremennaya Funktsional'naya Diagnostika*. 2017;(1):22-6 (In Russ.)].
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015;(1):3-30 [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical practice guidelines. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2015;(1):3-30 (In Russ.)].
9. Соболев А.В., Лютикова Л.Н., Рябыкина Г.В. и др. Вариация ритмограммы как новый метод оценки вариабельности сердечного ритма. *Кардиология*. 1996;36(4):27-32 [Sobolev AV, Lyutikova LN, Ryabykina GV, et al. Rhythmogram variation as a new method for assessing heart rate variability. *Kardiologiya*. 1996;36(4):27-32 (In Russ.)].
10. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Киселева И.В. и др. Динамика вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2003;(7):21-5 [Sobolev AV, Ryabykina GV, Kiseleva IV, et al. Dynamics of heart rate variability in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass surgery. *Kardiologiya*. 2003;(7):21-5 (In Russ.)].
11. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care*. 1999;(22):45-9.
12. Iqbal A, Figschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study. *J Hum Hypertens*. 2006;(20):932-6.
13. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):841-5.
14. Xu B, Yang H, Wang Z. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese community-based population of euthyroid people aged 40 years and older. *J Biomed Res*. 2016;30(6):476-82.
15. Benseñor IM, Goulart AC, Molina M del C. Thyrotropin Levels, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analysis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(8):362-9.
16. Laclaustra M, Hurtado-Roca Y, Sendin M. Lower-normal TSH is associated with better metabolic risk factors: A cross-sectional study on Spanish men. *Nutr Metab Cardiovasc*. 2015;25(12):1095-103.
17. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. Москва: Наука; 1992. 345 с. [Shvalev VN, Sosunov AA, Guski G. *Morfologicheskie osnovy innervatsii serdtsa* [Morphological foundations of heart innervation]. Moscow: Science; 1992. 345 p. (In Russ.)].
18. Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности артериального давления – дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений Заключение Совета экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) Атмосфера. *Новости кардиологии*. 2013;(1):28-31. [Optimization of antihypertensive therapy from the position of correction of increased blood pressure variability – an additional reduction in the risk of cardiovascular complications Consensus of the Council of Experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH) Atmosphere. *Novosti Kardiologii*. 2013;(1):28-31 (In Russ.)].
19. Соболев А.В. Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. Москва: Медпрактика; 2009. 172 с. [Sobolev AV. *Metody analiza variabel'nosti serdechnogo ritma na dlitel'nykh promezhutkakh vremeni* [Methods for analyzing heart rate variability over long periods of time]. Moscow: Medpraktika; 2009. 172 p. (In Russ.)].

Поступила 31.05.2018