

29. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Analysis of the effectiveness of antihypertensive therapy in a group of young patients due to polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *Journal of scientific articles "Health and Education"* 2017; 19 (10): 106–8). Russian (Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Журнал научных статей «Здоровье и образование»* 2017; 19 (10): 106–8).
30. Ma GC, Chen YC, Wu WJ, et al. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9 (4). pii: E185. DOI: 10.3390/diagnostics9040185. PMID:31718018.
31. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Sulimov AV, et al. Prediction of features of the course of chronic hepatitis C using Bayesian networks. *Ter Arkhiv* 2019; 91 (2): 32–9. Russian (Самоходская Л.М., Старостина Е.Е., Сулимов А.В. Прогнозирование особенностей течения хронического гепатита С с использованием байесовских сетей. *Терапевтический архив* 2019; 91 (2): 32–9).
32. Liu N, Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone System* 2019; 20 (1): 1470320318823927. DOI: 10.1177/1470320318823927. PMID:30798724.
33. Sousa AC, Reis RP, Pereira A, et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population *Acta Med Port* 2018; 31 (10): 542–50. DOI: 10.20344/amp. 9184.
34. Qian X, Guo D, Zhou H, et al. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2018; 22 (2): 90–7. DOI: 10.1089/gtmb. 2017.0141.
35. Kobashi G, Hata A, Ohta, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet* 2004; (49): 182–6.
36. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *J Hypertens* 2011; 24 (2): 241–6. DOI: 10.1038/ajh. 2010.211.
37. Shahanova AT, Aukenov NE, Nurtazina AU. Polymorphisms of genes in hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system. *Review. Science and Healthcare* 2018; (1): 116–30. Russian (Шаханова А.Т., Аукенов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: — ренин-ангиотензин-альдостероновая система. *Обзор литературы. Наука и образование* 2018; (1): 116–30).
38. Melnikova LV, Osipova EV, Levashova OA. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1–2 Degrees. *Cardiology* 2019; 59 (3): 5–10. URL: <https://doi.org/10.18087/cardio. 2019.3.10233> (2 Apr 2020) Russian (Мельникова Л.В., Осипова Е.В., Левашова О.А. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутривисцерального кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Кардиология* 2019; 59 (3): 5–10. URL: <https://doi.org/10.18087/cardio. 2019.3.10233> (дата обращения: 02.04.2020).

УДК 616.839:616.12–008.331.1: [612.13:331.441] –055.1

Оригинальная статья

ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С СИНДРОМОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

А. Н. Заяц — УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Беларусь), ассистент 2-й кафедры внутренних болезней; **В. И. Шишко** — УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Беларусь), заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук.

AUTONOMIC CARDIAC SUPPORT IN YOUNG MALES WITH ARTERIAL HYPERTENSION SYNDROME ACCORDING TO THE TYPE OF HEMODYNAMIC RESPONSE TO PHYSICAL EXERCISE

A. N. Zayats — Grodno State Medical University (Belarus), Assistant of the 2nd Department of Internal Diseases; **V. I. Shishko** — Grodno State Medical University (Belarus), Head of the 2nd Department of Internal Diseases, Associate Professor, PhD.

Дата поступления — 06.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

Заяц А. Н., Шишко В. И. Вегетативное обеспечение деятельности у молодых мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа на физическую нагрузку. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 728–736.

Цель: оценить клинико-инструментальные признаки вегетативной дисфункции у молодых мужчин с синдромом артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от типа гемодинамического ответа (ТГО) на дозированную физическую нагрузку. **Материалы и методы.** Велоэргометрия (ВЭМ) и кардиоваскулярное тестирование (КВТ) выполнены у 208 мужчин в возрасте 18–29 лет: 22 мужчин К-группы, 34 — с физиологическим ТГО (ФТГО), 52 — с гиперреактивным ТГО (ГРТГО), 53 — с гипертензивным ТГО (ГТТГО), 45 — с гипердинамическим ТГО (ГДТГО). **Результаты.** Клинические проявления вегетативной дисфункции присутствуют у менее 1/3 пациентов независимо от ТГО. В группе ГДТГО SDNN составил 36 (30; 54) мс, LF — 605 (363; 1073) мс²/Гц, HF — 322 (160; 947) мс²/Гц и были значимо меньше, чем в других группах. По данным КВТ, отмечались парадоксальный прирост SDNN в 1,2 раза, отсутствие динамики HF и %VLF. **Заключение.** Вегетативное обеспечение в наибольшей мере нарушено при ГДТГО, что сопровождается значительным напряжением регуляторных систем, гипореактивностью центрального регуляторного контура и вагусной ареактивностью с парадоксальным ростом SDNN.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, артериальная гипертензия, мужчины, молодой возраст.

Zayats AN, Shishko VI. Autonomic cardiac support in young males with arterial hypertension syndrome according to the type of hemodynamic response to physical exercise. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 728–736.

Objective: To evaluate the clinical and instrumental signs of autonomic dysfunction in young men with arterial hypertension (AH) syndrome depending on the type of hemodynamic response (TGR) to dosed physical activity. **Material and Methods.** Velloergometry (VEM) and cardiovascular testing (CVT) were performed in 208 men aged 18–29 years:

22 men in the control group, 34 men with physiological TGR, 52 men with hyperreactive TGR, 53 men with hypertensive TGR, 45 men with hyperdynamic TGO (HDTGR). *Results:* Clinical manifestation of autonomic dysfunction was present in less than 1/3 of patients regardless of TGR. In the HDTGR group SDNN was 36 (30; 54) ms, LF — 605 (363; 1073) ms²/Hz, HF — 322 (160; 947) ms²/Hz and were significantly less than in other groups. According to the CVT data, there was a paradoxical SDNN 1.2 times increase, the absence of HF and %VLF dynamics. *Conclusion:* Autonomic support is mostly disturbed in HDTGR, and is accompanied by a significant strain of the regulatory systems, hyporeactivity of the central regulatory mechanism and vagal unresponsiveness with a paradoxical SDNN increase.

Keywords: autonomic dysfunction, hypertension, male, young age.

Введение. Проблема АГ не теряет своей актуальности ввиду высокой распространенности в популяции, влияния на качество жизни, сердечно-сосудистую и общую смертность. Среди лиц молодого возраста распространенность АГ составляет около 10–22% [1–3]. С возрастом увеличивается распространенность заболевания и формируется коморбидность, что ухудшает прогноз для пациента. Своевременное выявление заболевания, адекватные методы нефармакологического и фармакологического воздействия призваны способствовать улучшению здоровья населения.

В течение последнего десятилетия отмечается возобновление интереса ученых к патогенетическим аспектам формирования гемодинамического ответа на физическую нагрузку (ФН) как у практически здоровых испытуемых, так и при наличии заболеваний системы кровообращения, в частности АГ. ФН вызывает ряд физиологических изменений — учащение сердечного ритма, увеличение артериального давления (АД), изменение сосудистого сопротивления, газового состава крови и ряд других. Гемодинамические изменения, происходящие в организме при выполнении ФН, направлены на обеспечение адекватного кровотока в работающих мышцах и поддержание кровотока в жизненно важных органах. Гемодинамическая перестройка обеспечивается взаимодействием центральной команды, нагрузочного прессорного рефлекса, функционального симпатолизиса, барорефлекса — то есть преимущественно нейрогенными механизмами.

Существует несколько вариантов оценки гемодинамического ответа при выполнении тестов с дозированной ФН. Согласно одному из вариантов, выделяют нормотоническую, гипотоническую, гипертоническую, дистоническую, ступенчатую реакцию АД и сердечно-сосудистой системы (ССС) в целом на ФН [4]. В основу выделения реакций положена реакция АД — систолического (САД) и/или диастолического (ДАД) — на этапах теста. Еще один вариант классификации реакции ССС на ФН предусматривает деление на физиологическую адекватную, физиологическую неадекватную, патологическую гипотензивную, патологическую со срочной гипертензией, патологическую с отставленной гипертензией [5]. В данном случае оценивается также реакция АД, но дополнительно выделяется вариант физиологической реакции АД с преимущественным ростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) — физиологическая неадекватная реакция. Однако ни один из представленных подходов не учитывает, что патологическое повышение АД может сопровождаться различным темпом роста ЧСС.

Литературные данные демонстрируют, что в основе формирования патологического гемодинамического ответа на ФН лежит избыточное влияние симпатического отдела (СО) вегетативной нервной

системы (ВНС), реализуемое многими регуляторными механизмами [6].

Ранее мы исследовали ТГО на ФН при выполнении ВЭМ по протоколу ступенчато возрастающей симптом-лимитированной ФН у мужчин молодого возраста с синдромом АГ [7] и установили, что для данной категории пациентов характерны четыре ТГО: ФТГО, ГРТГО, ГТТГО, ГДТГО. Предложенный нами подход к оценке реакции ССС на ФН отличается тем, что в пределах патологического гипертензивного ответа выделены тип с адекватной реакцией ЧСС на ФН и тип с избыточной реакцией ЧСС на ФН.

Поскольку вегетативная регуляция является основной составляющей формирования ответа ССС на ФН, а вегетативная дисфункция играет одну из ключевых ролей в формировании АГ молодого возраста, интерес представляет характер вегетативного обеспечения сердечной деятельности у молодых мужчин с синдромом АГ в зависимости от типа гемодинамического ответа (ТГО) при выполнении ВЭМ, что продемонстрирует роль нейрогуморальных факторов в формировании хронотропно-инотропного взаимодействия при ФН.

Цель — оценить клинико-инструментальные признаки вегетативной дисфункции у молодых мужчин с синдромом АГ в зависимости от типа гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 208 мужчин в возрасте 18–29 лет (средний возраст 22,6±2,1 года). Проводимое исследование соответствует этическим принципам — протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГрГМУ, пациентами дано информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования на основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования согласно клиническим протоколам диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным кровяным давлением [8], были сформированы группы по нозологическому принципу: группа мужчин с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) ($n=91$, средний возраст 21,9±2,2 года), группа мужчин с АГ I степени ($n=78$, средний возраст 24,9±5,0 года), группа мужчин с АГ II степени ($n=17$, средний возраст 27,5±5,1 года). Контрольная группа (К-группа) представлена 22 практически здоровыми мужчинами (22,4±1,7 года), АД которых соответствовало нормальному или оптимальному уровню. Из исследования исключались мужчины с гипотензивной терапией на момент обследования, АГ III степени, вторичными АГ, стойкими нарушениями ритма и проводимости, структурными и органическими заболеваниями сердца, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы и надпочечников, спортивным анамнезом.

На втором этапе исследования на основании кластерного анализа гемодинамических показателей ВЭМ, выполненной по протоколу ступенчато возрастающей нагрузки, мужчины с синдромом АГ были распределены на четыре группы без учета принад-

Ответственный автор — Заяц Анастасия Николаевна
Тел.: +375 (29) 5853160
E-mail: po_an_ni@mail.ru

Отдельные показатели велоэргометрии у мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа, медиана (25%; 75%)

Показатель	Группы				
	K (n=22)	I (n=34)	II (n=52)	III (n=53)	IV (n=47)
ПМ, Вт	150 (150; 166)	150 (150; 166)	116 (112; 133) ^	116 (100; 133) ^	116 (100; 133) ^
ДП, у. е.	328 (315; 345)	332 (310; 348)	317 (307; 337)	317 (297; 334) *	354 (335; 363) ^
КР, %	85 (81; 86)	83 (80; 85)	84 (82; 85)	73 (69; 76) ^	84 (81; 85)
ИР, мм рт. ст.	70 (60; 84)	72 (66; 80)	60 (50; 70) #	80 (70; 85) *	75 (70; 85)
ХР, уд./мин	95 (88; 103)	84 (78; 89) ^	80 (69; 86) ^	62 (48; 68) ^	75 (63; 82) ^
Прирост ДАД, мм рт. ст.	0 (0; 5)	0 (-5; 5)	0 (0; 5)	5 (0; 10)	5 (0; 10)
Исходно					
САД, мм рт. ст.	129 (125; 130)	130 (125; 139)	130 (130; 140) #	145 (140; 150) ^	145 (135; 150) ^
ДАД, мм рт. ст.	78 (70; 80)	80 (75; 85) *	80 (80; 85) #	85 (85; 90) ^	90 (80; 94) ^
ЧСС, уд./мин	72 (66; 77)	78 (71; 84) *	88 (78; 93) ^	80 (73,88) ^	86 (80; 96) ^
Нагрузочный период					
САД 1 степень, мм рт. ст.	150 (145; 160)	155 (150; 160)	160 (154; 165) *	175 (160; 180) ^	180 (169; 186) ^
Прирост САД за 1 степень, мм рт. ст.	25 (20; 30)	25 (20; 30)	25 (20; 30)	30 (20; 40)	30 (25; 35) *
Прирост САД за 2 степень, мм рт. ст.	20 (15; 30)	23 (15; 30)	25 (20; 30)	35 (25; 45) ^	30 (20; 40) *
ЧСС 1 степень, уд./мин	100 (92; 109)	101 (95; 110)	117 (109; 128) ^	106 (98; 117)	120 (114; 131) ^
Прирост ЧСС за 1 степень, уд./мин	30 (24; 35)	25 (21; 28)	31 (24; 38)	26 (20; 31)	34 (24; 38)
На высоте ФН					
САД, мм рт. ст.	200 (190; 209)	208 (195; 220)	198 (185; 200)	220 (220; 225) ^	220 (220; 225) ^
ДАД, мм рт. ст.	80 (71; 80)	80 (75; 85)	85 (80; 90) #	90 (85; 100) ^	90 (90; 103) ^
ЧСС, уд./мин	167 (160; 171)	161 (157; 166)	164 (161; 168)	142 (135; 148) ^	159 (153; 165)
Восстановительный период (1-я минута)					
Снижение САД, мм рт. ст.	25 (20; 35)	35 (20; 50)	23 (10; 35)	40 (30; 45) #	30 (20; 40)
Снижение ДАД, мм рт. ст.	0 (0; 5)	0 (0; 5)	0 (0; 5)	5 (0; 10) #	5 (0; 10) *
Снижение ЧСС, уд./мин	43 (33; 47)	38 (28; 49)	33 (26; 38) #	33 (26; 38) #	33 (25; 38) #

Примечание: статистическая значимость различий с К-группой: * — $p < 0,05$; # — $p < 0,01$; ^ — $p < 0,001$. ПМ — пороговая мощность, ДП — двойное произведение, КР — коронарный резерв, ИР — инотропный резерв, ХР — хронотропный резерв, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

лежности к нозологическим формам. Группу I составили 34 мужчины с ФТГО, группу II — 52 мужчины с ГРТГО, группу III — 53 мужчины с ГТТГО, группу IV — 47 мужчин с ГДТГО. Основные показатели ВЭМ в группах исследования представлены в табл. 1. К I группе отнесены мужчины, выполнившие полный протокол ВЭМ и продемонстрировавшие адекватный ответ АД и ЧСС на ФН, к II группе — мужчины со сниженной толерантностью к ФН (пороговая мощность (ПМ) менее 150 Вт), завершившие ВЭМ по причине преждевременного достижения субмаксимальной ЧСС, к III группе — мужчины со сниженной толерантностью к ФН (ПМ менее 150 Вт), завершившие ВЭМ по причине преждевременного достижения предельного АД (220/110 мм рт. ст.), к IV группе — мужчины со сниженной толерантностью к ФН (ПМ менее 150 Вт), завершившие ВЭМ по причине преждевременного достижения как субмаксимальной ЧСС, так и предельного АД (220/110 мм рт. ст.). хронотропная функция оценивалась по динамике ЧСС, инотропная — по показателю ИР и динамике САД.

Распределение мужчин по нозологическому принципу в группах исследования представлено на рис. 1. В III и IV группах зарегистрирована высокая распро-

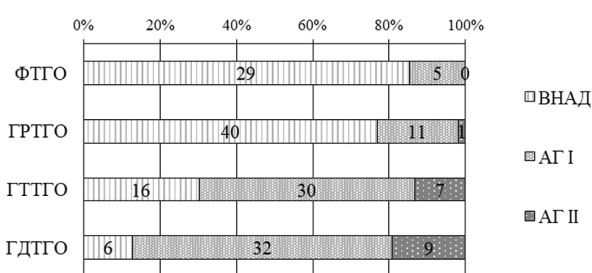


Рис. 1. Распределение мужчин с различными типами гемодинамического ответа в зависимости от уровня артериального давления:

ФТГО — физиологический тип гемодинамического ответа, ГРТГО — гиперреактивный тип гемодинамического ответа, ГТТГО — гипертензивный тип гемодинамического ответа, ГДТГО — гипердинамический тип гемодинамического ответа, ВНАД — высокое нормальное артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия

страненность АГ — 70 и 87%, причем в IV группе АГ встречалась чаще, чем в III группе ($\chi^2=3,45$, $p < 0,05$).

Состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности оценивали с применением схемы исследования для выявления признаков вегетативных

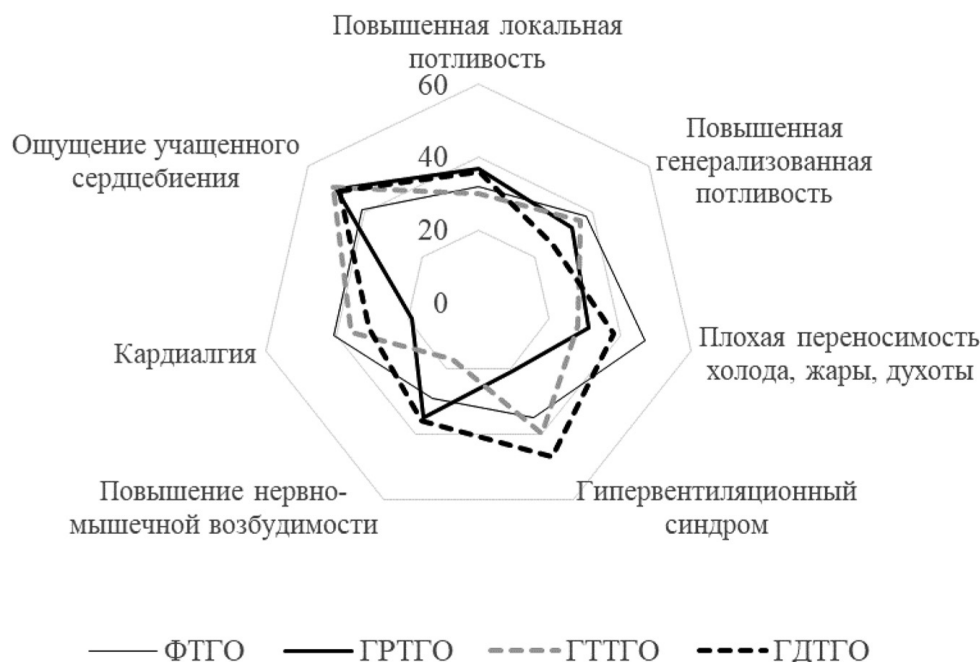


Рис. 2. Частота встречаемости (%) отдельных проявлений вегетативной дисфункции у мужчин с синдромом артериальной гипертензии:

ФТГО — физиологический тип гемодинамического ответа, ГРТГО — гиперреактивный тип гемодинамического ответа, ГТТГО — гипертензивный тип гемодинамического ответа, ГДТГО — гипердинамический тип гемодинамического ответа

нарушений и инструментальных методов: анализа ВСР исходно и по результатам КВТ.

Исследование ВСР проводили на АПК «Полиспектр» (Россия) согласно стандартной методике [9]. Анализировали временные и спектральные показатели ВСР исходно и при выполнении активной ортостатической пробы (АОП): средняя длительность нормальных интервалов RR (RRNN, мс), стандартное отклонение величин NN-интервалов (standard deviation of RR-intervals, SDNN, мс), квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами (root of mean squares of standard deviations of RR-intervals, RMSSD, мс), процент интервалов смежных NN, отличающихся более, чем на 50 мс (pNN50, %), общая мощность спектра (total power, TP, мс²/Гц), мощность в диапазоне высоких частот (high frequency, HF, мс²/Гц), мощность в диапазоне низких частот (low frequency, LF, мс²/Гц), мощность в диапазоне очень низких частот (very low frequency, VLF, мс²/Гц), соотношение симпатических и вагусных влияний на синусовый ритм (LF/HF), относительный прирост показателей (Δ) — а также при выполнении кардиоваскулярных тестов (КВТ), позволяющих оценить реактивность СО ВНС и ПО ВНС: теста с управляемым дыханием ($K_{дых}$), АОП (К30/15, ДСАД (мм рт. ст.)), теста Вальсальвы ($K_{Вальс}$), теста с изометрической кистевой нагрузкой (ДДАД (мм рт. ст.)). Показатели ВСР зависят от многих факторов, в том числе от пола и возраста. Унифицированных значений показателей ВСР для мужчин изучаемого возраста не разработано. Результаты отдельных исследований в целом схожи. За референтные величины принимали значения, предложенные разработчиками АПК «Полиспектр», которые существенно не отличаются от представленных в международных стандартах (для спектральных показателей при анализе коротких записей электрокардиограмм) [9] и методических рекомендациях Р.М. Баевского

(для временных показателей при анализе коротких записей электрокардиограмм) [10].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (SN AXAR207F394425FA-Q). Распределение большинства величин отличалось от нормального, данные в работе представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me (25%; 75%)). Статистический анализ выполнен с использованием теста Манна–Уитни (для сравнения количественных показателей с К-группой), Краскела–Уоллиса (при сравнении нескольких независимых выборок, критерий H), критерий χ^2 Пирсона (для оценки значимости различий частот и долей, при значении частот от 5 до 9 χ^2 рассчитывали с поправкой Йетса, при значении менее 5 — использовали точный критерий p Фишера), корреляционного анализа (для выявления взаимосвязи показателей, критерий R Спирмена). Кластерный анализ и иерархическая классификация применены для выделения основных типов ГО. Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты. Вегетативная дисфункция у пациентов групп исследования выявлялась с одинаковой частотой и наблюдалась в менее 1/3 случаев (29, 29, 21, 28%). К наиболее частым проявлениям вегетативных нарушений в изучаемых группах относились следующие: нарушение терморегуляции в виде повышенной локальной и генерализованной потливости, плохой переносимости холода, жары, духоты, гипервентиляционный синдром, повышение нервно-мышечной возбудимости, кардиалгия, ощущение учащенного сердцебиения — частота встречаемости признаков представлена на рис. 2. Головная боль наблюдалась в I группе в 12% случаях, во II группе — в 15% случаях, в III группе — в 25% случаях, в IV группе — в 17% случаях.

Из признаков вегетативной дисфункции мужчин в группах I–IV чаще, чем в группе К (5%), беспокоит генерализованная потливость ($p < 0,05$ для всех пар

сравнения), мужчин во II и IV группах — повышенная нервно-мышечная возбудимость ($p < 0,05$ для всех пар сравнения). У мужчин II и IV групп повышение нервно-мышечной возбудимости наблюдается чаще, чем у мужчин III группы ($p < 0,05$ для всех пар сравнения).

В табл. 2 представлены показатели ВСР исходно и при выполнении АОП у мужчин К-группы и групп исследования в зависимости от ТГО.

В сравнении с К-группой у мужчин в группах I–IV показатели LF/HF, %VLF, %LF были выше, RRNN,

Таблица 2

Основные показатели variability ритма сердца исходно и при активной ортостатической пробе у мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа, медиана (25%; 75%)

Показатель		Группы				
		К (n=22)	I (n=34)	II (n=52)	III (n=53)	IV (n=47)
RRNN, мс	исходно	943 (906; 1093)	895 (818; 969) *	781 (676; 901) ^	843 (740; 923) ^	784 (699; 857) ^
	АОП	755 (707; 819)	724 (661; 803)	617 (572; 692) ^	675 (630; 735) ^	626 (598; 680) ^
SDNN, мс	исходно	56 (53; 73)	59 (47; 70)	52 (34; 77)	50 (41; 65) *	36 (30; 54) ^ pl<0,001, plI<0,05, plIII<0,05
	АОП	76 (59; 79)	66 (48; 77)	53 (41; 69) #	55 (44; 70) *	54 (43; 64) #
	Δ	1,1 (0,9; 1,3)	1,0 (0,8; 1,4)	1,1 (0,8; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	1,2 (1,1; 1,5) *
RMSSD, мс	исходно	57 (44; 79)	45 (36; 59) *	35 (21; 58) ^	40 (27; 52) ^	26 (17; 40) ^ pl<0,001, plIII<0,05
	АОП	28 (21; 37)	26 (17; 33)	20 (16; 27) *	23 (18; 30)	21 (14; 28) *
	Δ	0,4 (0,3; 0,7)	0,6 (0,4; 0,8)	0,6 (0,4; 0,9) *	0,6 (0,4; 0,8) *	0,7 (0,6; 1,0) #
TP, мс ² /Гц	исходно	3231 (2855; 4694)	3547 (2516; 5576)	3262 (1704; 6092)	3102 (1799; 4350)	1803 (1154; 3328) ^ pl<0,001, plI<0,01, plIII<0,05
	АОП	6207 (3623; 7785)	5365 (3315; 7050)	4088 (2493; 6036) *	4083 (2697; 5719) *	3722 (2611; 5323) *
VLF, мс ² /Гц	исходно	1002 (689; 1535)	1452 (969; 2518)	1241 (762; 2228)	996 (710; 1959)	815 (499; 1378) pl<0,01, plI<0,01,
	АОП	3490 (1900; 4286)	2213 (1450; 3864)	1489 (1049; 2920) # pl<0,05	1722 (1026; 2897) #	1468 (982; 2348) # pl<0,05
LF, мс ² /Гц	исходно	811 (558; 989)	1027 (635; 1385)	958 (573; 1552)	989 (558; 1308)	605 (363; 1073) pl<0,01, plI<0,05, plIII<0,05
	АОП	1576 (1199; 2889)	2028 (1232; 2763)	1765 (1038; 2487)	1804 (1249; 2659)	1691 (1241; 2216)
HF, мс ² /Гц	исходно	1542 (910; 3014)	887 (469; 1615) *	708 (269; 1524) #	709 (365; 1233) ^	322 (160; 947) ^ pl<0,001, plI<0,05, plIII<0,05
	АОП	486 (236; 724)	346 (202; 512)	309 (193; 647)	402 (229; 600)	338 (154; 638)
	Δ	0,3 (0,1; 0,6)	0,3 (0,2; 0,8)	0,6 (0,3; 1,0) #	0,5 (0,3; 1,1) *	0,7 (0,4; 1,2) #
LF/HF	исходно	0,6 (0,5; 0,7)	1,1 (0,8; 2,0) ^	1,4 (0,8; 2,5) ^	1,4 (0,9; 2,0) ^	1,8 (1,0; 3,1) ^ pl<0,05
	АОП	4,6 (2,8; 6,1)	5,8 (3,9; 7,8)	4,5 (3,3; 7,7)	5,1 (3,5; 6,4)	5,6 (3,5; 7,3)
	Δ	6,2 (4,4; 10,1)	3,7 (3,2; 6,7) *	3,4 (2,2; 5,3) *	3,5 (2,6; 5,2) *	3,4 (2,2; 5,5) #
%VLF	исходно	33 (23; 38)	43 (32; 52) #	45 (35; 54) ^	44 (31; 55) #	46 (36; 54) ^
	АОП	54 (48; 64)	51 (44; 60)	46 (32; 52) #	45 (39; 57) *	44 (36; 56) *
	Δ	1,5 (1,3; 2,4)	1,2 (1,0; 1,5) *	0,9 (0,7; 1,2) ^ pl<0,05	1,1 (0,8; 1,6) ^	0,9 (0,8; 1,3) ^ pl<0,05
%LF	исходно	25 (19; 29)	30 (21; 36) *	30 (21; 40) *	30 (24; 38) #	32 (24; 42) #
	АОП	37 (27; 42)	38 (33; 51)	45 (35; 52) *	45 (35; 52) *	46 (35; 56) *
%HF	исходно	42 (34; 48)	26 (17; 35) ^	21 (14; 31) ^	23 (15; 37) ^	20 (12; 25) ^
	АОП	9 (5; 13)	7 (5; 8)	9 (6; 13) pl<0,05	9 (7; 11)	9 (7; 10) pl<0,05
	Δ	0,2 (0,1; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)	0,5 (0,3; 0,7) ^	0,3 (0,3; 0,6) ^	0,4 (0,3; 0,7) ^

Примечание: статистическая значимость различий с К-группой * — $p < 0,05$; # — $p < 0,01$; ^ — $p < 0,001$. Статистическая значимость межгрупповых различий: исходно: RRNN — $H=36,5$, $p < 0,001$, SDNN — $H=10,4$, $p < 0,01$, RMSSD — $H=8,1$, $p < 0,05$, TP — $H=11,2$, $p < 0,01$, VLF — $H=9,8$, $p < 0,01$, LF — $H=9,1$, $p < 0,05$, HF — $H=8,7$, $p < 0,05$; при активной ортостатической пробе: RRNN — $H=11,3$, $p < 0,01$, VLF — $H=10,3$, $p < 0,05$, %VLF — $H=9,1$, $p < 0,01$, %HF — $H=10,8$, $p < 0,05$, ΔSDNN — $H=12,4$, $p < 0,05$, ΔRMSSD — $H=11,3$, $p < 0,05$, ΔHF — $H=9,3$, $p < 0,05$, Δ%VLF — $H=10,7$, $p < 0,05$, Δ%HF — $H=11,0$, $p < 0,05$. АОП — активная ортостатическая проба.

Таблица 3

Показатели кардиоваскулярного тестирования у мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа, медиана (25%; 75%)

Показатель	Группы				
	K (n=22)	I (n=34)	II (n=52)	III (n=53)	IV (n=47)
K _{дых}	1,41 (1,31; 1,51)	1,33 (1,21; 1,44) *	1,33 (1,23; 1,49) *	1,31 (1,23; 1,42) #	1,28 (1,17; 1,33) #
K30/15	1,51 (1,39; 1,65)	1,42 (1,3; 1,59)	1,38 (1,25; 1,57) *	1,39 (1,3; 1,59)	1,46 (1,29; 1,6)
K _{Вальс}	1,87 (1,5; 2,18)	1,76 (1,58; 2,06)	1,79 (1,56; 1,95)	1,73 (1,51; 2,04)	1,72 (1,46; 2,05)
ΔСАД	-3 (-5; 0)	-2 (-6; 0)	-1 (-6; 3)	-6 (-12; 1)	-1 (-8; 2)
ΔДАД	14 (11; 22)	15 (9; 27)	18 (9; 22)	17 (11; 23)	15 (7; 25)

Примечание: статистическая значимость различий с K-группой: * — $p < 0,05$; # — $p < 0,01$. K_{дых} — коэффициент парасимпатической реактивности при проведении теста с управляемым дыханием, K30/15 — коэффициент парасимпатической реактивности при проведении активной ортостатической пробы, K_{Вальс} — коэффициент парасимпатической реактивности при проведении пробы Вальсальвы, ΔСАД — снижение систолического артериального давления при проведении активной ортостатической пробы, ΔДАД — прирост диастолического артериального давления при проведении теста с изометрической кистевой нагрузкой.

RMSSD, HF, %HF — ниже, что указывает на перераспределение вегетативного спектра в сторону преобладания симпатических и НС влияния за счет снижения активности ПО ВНС. В III и IV группах снижен адаптационный потенциал и вегетативное влияние на сердечный ритм, о чем свидетельствуют меньшие в сравнении с K-группой показатели SDNN (в III и IV группах) и TP (в IV группе).

Мужчины I–III групп не различались между собой по показателям вегетативного тонуса. Значимые отличия показателей ВСР выявлены у мужчин IV группы. SDNN, TP, VLF, LF, HF были ниже, чем в I–III группах, что указывает на сравнительно низкую ВСР и меньшую активность вегетативных компонентов в регуляции сердечного ритма при отсутствии межгрупповых различий в спектральном составе. Симпатическое влияние было более выраженным, чем в I и III группах.

При выполнении АОП у мужчин K-группы, I и III групп изменения показателей ВСР были схожими — произошло закономерное снижение активности вагусных механизмов регуляции, рост общей вегетативной мощности за счет центрального регуляторного и вазомоторного компонентов, на что указывает статистически значимая динамика показателей RRNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF, %VLF, %LF, %HF.

У мужчин во II группе при выполнении АОП значительно увеличились LF, %LF, LF/HF и снизились RRNN, RMSSD, HF, %HF. Произошло снижение активности вагусных механизмов регуляции, увеличение активности вазомоторного регуляторного компонента при неизменном вкладе центральных и гуморально-метаболических структур.

У мужчин в IV группе при выполнении АОП отмечено парадоксальное увеличение SDNN, увеличение общей мощности спектра TP за счет LF и VLF-компонентов, снижение RRNN, RMSSD. В вегетативном спектре увеличился вклад сегментарных симпатических механизмов, уменьшился — вагусных, центральных регуляторных — не изменился.

Мужчины I группы отличались от K-группы меньшим значением ΔLF/HF и Δ%VLF — свойством, характерным для всех групп ТГО. Единичные отличия от практически здоровых мужчин K-группы позволяют предположить, что ТГО — гемодинамический вариант с минимальными проявлениями вегетативной дисфункции.

У мужчин II группы выявлены меньшие в сравнении с K-группой показатели RRNN, SDNN, RMSSD, TP, VLF, %VLF, а также ΔRMSSD, ΔHF, ΔLF/HF,

Δ%VLF, Δ%HF, а в сравнении с I группой — VLF, %HF, Δ%VLF. ВОД в данной группе осуществляется в условиях сниженного вегетативного контроля, меньшей вагусной реактивности при резко сниженной реактивности центрального регуляторного компонента (вплоть до его ареактивности).

У мужчин III группы выявлены меньшие в сравнении с K-группой показатели RRNN, SDNN, RMSSD, TP, VLF, %VLF, ΔRMSSD, ΔHF, ΔLF/HF, Δ%VLF, Δ%HF. ВОД в данной группе осуществляется в условиях меньшего центрального и вагусного контроля.

У мужчин IV группы выявлены меньшие в сравнении с K-группой показатели RRNN, SDNN, RMSSD, TP, VLF, %VLF, а также ΔRMSSD, ΔHF, ΔLF/HF, Δ%VLF, Δ%HF, а в сравнении с I группой — VLF, %HF, Δ%VLF ($p < 0,05$ для всех пар сравнения). Прирост SDNN был статистически значимо наибольшим, что отличало данную группу от всех других групп ($p < 0,05$ для всех пар сравнения) и свидетельствовало о срыве адаптации у мужчин данной группы. ВОД осуществлялось в условиях вагусной ареактивности при значительно сниженной центральной реактивности, носивших дезадаптивный характер.

Результаты КВТ (табл. 3) демонстрируют у мужчин I, III, IV групп меньшее в сравнении с K-группой значение K_{дых}, а во II группе — K_{дых} и K30/15 — ЧСС-показателей, характеризующих реактивность ПО ВНС. Симпатическая реактивность в целом по данным КВТ не изменена, хотя нижний квартиль ΔСАД и ΔДАД показателей подтверждает то, что пациенты с пограничными и патологическими значениями в группах были.

Межгрупповых различий показателей КВТ выявлено не было.

Для определения роли нарушения вегетативного контроля со стороны центрального регуляторного и парасимпатического звеньев проведен корреляционный анализ показателей ВСР и ВЭМ.

Нами проведен корреляционный анализ между показателями ВСР и ВЭМ в группах исследования, который продемонстрировал роль центрального контура регуляции в обеспечении ФН. Так, во II группе VLF исходно и при АОП коррелировали с XP ($R=0,47$, $R=0,57$, $p < 0,05$), ЧСС исходно ($R=-0,41$, $R=-0,56$, $p < 0,05$), на 1-й ступени ВЭМ ($R=-0,46$, $R=-0,49$, $p < 0,05$), скоростью восстановления ЧСС ($R=0,68$, $R=0,44$, $p < 0,05$). Выявлена также корреляция между приростом VLF при АОП и ЧСС на 1-й и 2-й ступенях ВЭМ ($R=-0,47$, $R=-0,46$, $p < 0,05$), приростом ДАД при ВЭМ ($R=-0,48$, $p < 0,05$). Выявленные ассоциации

показывают то, что нарушение центрального регуляторного звена обуславливает снижение ХР, высокую ЧСС в покое, при минимальных нагрузках и в начале восстановительного периода, замедление восстановления ЧСС, то есть определяет избыточный хронотропный ответ на ФН. Кроме того, сниженный надсегментарный контроль обуславливает прирост ДАД при ВЭМ. Механизм, которым можно объяснить подобное влияние на ЧСС и ДАД, вероятно, заключается в нарушении выработки оксида азота с последующей активацией СО ВНС на уровне продолговатого мозга.

В III группе выявлены корреляционные связи %VLF и ДАД исходно ($R=0,45$, $p<0,05$) и прироста ДАД при ВЭМ ($R=0,41$, $p<0,05$), которые указывают на гуморально-метаболическое влияние на сосудистый тонус.

В IV группе выявлены корреляционные связи между Δ VLF и КР ($R=0,45$, $p<0,05$), $\Delta\%$ VLF и КР ($R=0,59$, $p<0,05$), демонстрирующие снижение КР при нарушенном контроле со стороны центрального регуляторного звена.

Во II группе снижение реактивности ПО ВНС определяет нарушение хронотропного ответа в виде снижения ХР, большей ЧСС при ВЭМ, замедленного восстановления ЧСС, на что указывают соответствующие корреляционные связи показателей: $K_{\text{дых}}$ — с ХР ($R=0,38$, $p<0,05$) и ЧСС на 1-й ступени ($R=-0,40$, $p<0,05$), Δ HF — с ЧСС на 1-й ступени ($R=0,49$, $p<0,05$), $\Delta\%$ HF — с ЧСС на 1-й ступени ($R=0,44$, $p<0,05$). Кроме того, снижение реактивности ПО ВНС (K30/15) ассоциировалось с большим ДАД исходно ($R=-0,39$, $p<0,05$), приростом ДАД ($R=-0,46$, $p<0,05$).

В III группе выявлены корреляции между Δ HF и ИР ($R=0,48$, $p<0,05$), указывающие на роль сниженной вагусной реактивности в формировании инотропного ответа.

В IV группе K30/15 коррелировал с ХР ($R=0,53$, $p<0,05$) и ЧСС исходно ($R=-0,67$, $p<0,05$), Δ HF — с САД на 1-й ступени ВЭМ ($R=0,43$, $p<0,05$). Взаимосвязь показателей указывает на роль сниженной вагусной реактивности в формировании хроно- и инотропной функций. Небольшое количество корреляционных связей можно объяснить тем, что вегетативная составляющая не является основной в формировании гемодинамического ответа на ФН и допускает существование других механизмов.

Корреляционные связи между показателями ВСР и ВЭМ показывают, что исходно низкая активность ПО ВНС со сниженной вагусной реактивностью определяет избыточный хронотропный и прессорный сосудистые ответы при ГРТГО, инотропный ответ — при ГТТГО, хронотропно-инотропное взаимодействие — при ГДТГО.

В IV группе меньшее значение SDNN ассоциировалось с большим ИР ($R=-0,39$, $p<0,05$), меньшим ХР ($R=0,48$, $p<0,05$). SDNN покоя коррелировал с САД на 1-й ступени ВЭМ ($R=-0,46$, $p<0,05$), SDNN при АОП — с ХР ($R=0,52$, $p<0,05$), исходной ЧСС ($R=-0,64$, $p<0,05$), приростом ЧСС на 1-й ступени ($R=0,44$, $p<0,05$), парадоксальный прирост SDNN — с САД на 1-й ступени ($R=0,50$, $p<0,05$) и его приростом за 2-ю ступень ФН ($R=-0,49$, $p<0,05$). Полученные результаты указывают на нарушение хроно- и инотропного ответов в данных группах при ослаблении автономного контроля. Дезадаптивный характер вегетативного влияния определяет высокое САД и меньший прирост ЧСС при низких нагрузках и меньший прирост САД при умеренных нагрузках —

исходные высокие гемодинамические показатели и вегетативный дисбаланс создают предпосылки к неадекватному гемодинамическому ответу при резком снижении автономного контроля.

Обсуждение. Основными результатами исследования следует считать выявление у мужчин молодого возраста с синдромом АГ снижения вегетативной регуляции при избыточном инотропном ответе на ФН, снижения реактивности ПО ВНС и центрального контура регуляции по данным КВТ при избыточном хронотропном ответе на ФН, ассоциации сниженной реактивности ПО ВНС и центрального контура с отдельными показателями толерантности к ФН, а также выделение группы пациентов с наиболее неблагоприятным вегетативно-гемодинамическим статусом.

В результате проведенного исследования мы установили, что у мужчин с синдромом АГ независимо от ТГО преобладают надсегментарные симпатические влияния за счет абсолютного снижения активности ПО ВНС, что согласуется с представлениями о роли снижения вагусной активности и централизации регуляторных влияний в повышении АД [11]. При ГТТГО и ГДТГО зарегистрировано меньшее по сравнению с К-группой и нормой значение SDNN. Снижение SDNN свидетельствует об ослаблении автономной регуляции и усилении симпатических влияний [12]. Подобная особенность ВСР была продемонстрирована в исследовании V. Gaudreault с соавт. [13], где в группе пациентов с избыточным подъемом АД при функциональном тестировании был зарегистрирован значимо низкий SDNN, ассоциированный с низкой активностью ПО ВНС. Парадоксальный рост SDNN при АОП в группе мужчин с ГДТГО указывает на неклассическую активацию регуляторных механизмов, нелинейность процессов регуляции сердечной деятельности [14] и носит неблагоприятный прогностический характер [14, 15, с. 125].

Среди доступных литературных источников отсутствует информация об ассоциации реактивности центрального регуляторного контура с вариантами реакции ССС на ФН у пациентов исследуемой когорты. В нашем исследовании продемонстрирована сниженная в сравнении с К-группой реактивность центрального регуляторного контура, однако ее снижение в зависимости от ТГО было различным. Наиболее низкая реактивность центральных регуляторных структур характерна для мужчин с ГРТГО (вплоть до ареактивности) и ГДТГО как в сравнении с К-группой, так и с пациентами с ФТГО. Медиана Δ VLF была меньше единицы, то есть в данных группах реактивность центрального контура снижалась против зарегистрированного его увеличения в других группах. По мнению А. Н. Флейшмана [16], снижение активности центрального контура при выполнении АОП указывает на присутствие энергодефицитных процессов, сопряженных с повышенными метаболическими потребностями. Для пациентов с АГ характерно нарушение локального мышечного метаболизма и нейрогенного обеспечения нагрузочного метаболического рефлекса, что ведет к чрезмерному увеличению ЧСС при выполнении ФН [17]. Эти результаты объясняют роль центрального регуляторного звена в формировании хронотропного ответа при ГРТГО и ГДТГО. Кроме того, ряд исследований указывают на то, что центральный контур регуляции имеет важное значение в становлении адаптации к внешним воздействиям, и снижение его активности определяет неблагоприятный прогноз, в том числе и при АГ [18].

Снижение реактивности ПО ВНС выявлено у мужчин II–IV групп. Поскольку ПО ВНС обеспечивает трофотропную систему, оптимальный «сберегающий» уровень функционирования систем организма, то снижение его активности приводит к нарушению адаптационного потенциала, в том числе ТФН, и формированию прессорных реакций, обусловленных симпатикотонией. Наиболее выраженные нарушения вагусного контроля по данным АОП и КВТ выявлены у мужчин группы с ГРТГО и ГДТГО (вплоть до ареактивности). Наличие сниженного парасимпатического контроля в формировании патологических гемодинамических реакций было продемонстрировано неоднократно [19]. Парасимпатическая недостаточность играет значимую роль в формировании хронотропного ответа при ФН [20], что подтверждает наличие корреляционных связей между отдельными показателями ВСР и ВЭМ в нашем исследовании. Влияние сниженной парасимпатической реактивности на динамику САД при ВЭМ у мужчин с ГДТГО, возможно, опосредовано внутрисердечными гемодинамическими факторами, что определяет наш дальнейший поиск.

Основным результатом проведенного исследования следует считать выделение группы мужчин с синдромом АГ и наиболее неблагоприятным вариантом вегетативного обеспечения — группы ГДТГО. Исходно низкая мощность всех спектральных компонентов с преобладанием симпатических влияний, ареактивность ПО ВНС по данным КВТ, сниженная реактивность центральных регуляторных структур и парадоксальный рост SDNN по данным АОП могут указывать на уход регуляции сердечной деятельности из-под контроля ВНС, своего рода срыв адаптации, несостоятельность парасимпатических механизмов регуляции, что при участии дополнительных прессорных механизмов способствует однонаправленному увеличению гемодинамических показателей при ВЭМ.

Стоит отметить, что сам по себе избыточный инотропный ответ является неблагоприятными диагностическим и прогностическим факторами, но его интеграцию с избыточным хронотропным ответом можно считать наиболее негативным вегетативно-гемодинамическим взаимодействием.

Выводы. Нарушение вегетативного обеспечения КВТ у мужчин с синдромом АГ проявляется снижением реактивности центрального регуляторного контура и ПО ВНС различной степени выраженности. Снижение центрального контура надсегментарного контроля, вплоть до ареактивности при ГРТГО, обуславливает избыточный хронотропный ответ при ГРТГО и ГДТГО на дозированную ФН. Снижение вагусной реактивности ассоциировано с избыточным хронотропным и прессорным сосудистыми ответами при ГРТГО, инотропным резервом — при ГТТГО, хронотропно-инотропным взаимодействием — при ГДТГО.

Наиболее неблагоприятные характеристики вегетативного обеспечения сердечной деятельности выявлены при ГДТГО в виде исходного напряжения регуляторных систем на фоне снижения общей варибельности ритма сердца с уменьшением контура автономной регуляции в совокупности с парасимпатической недостаточностью и низким адаптационным потенциалом. Вегетативное обеспечение КВТ свидетельствуют о срыве адаптации с развитием гипореактивности центрального регуляторного контура и парасимпатической ареактивности с парадоксальным ростом SDNN, ассоциированными с рядом ге-

модинамических показателей при выполнении ВЭМ у мужчин с синдромом АГ.

Высокий удельный вес пациентов с АГ при ГТТГО (70%) и особенно ГДТГО (87%) по данным ВЭМ среди мужчин молодого возраста, обследуемых по причине повышения АД, позволяет рекомендовать выделение типов гемодинамического ответа в качестве быстрого и недорогого скринингового метода.

Конфликт интересов не заявлен.

References (Литература)

1. Klimov AV, Denisov EN, Ivanova OV. Arterial hypertension and its prevalence in population. *Young Scientist* 2018; 50 (236): 86–90. Russian (Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. *Молодой ученый* 2018; 50 (236): 86–90).
2. Vatutin NT, Sclianaja EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young. *Internal Medicine Archive* 2017; 7 (1): 30–4. Russian (Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архив внутренней медицины* 2017; 7 (1): 30–4).
3. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus. STEPS 2016 (2017): WHO. URL: <http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-of-noncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus-steps-2016-2017> (17 September 2018). Russian (Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016 (2017): ВОЗ. URL: <http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-of-noncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus-steps-2016-2017> (дата обращения: 17.09.2018).
4. Kalenchits TI, Rysevets EV, Antonovich ZhV. Functional stress tests. Minsk: BSMU, 2018; 36 p. Russian (Каленчиц Т.И., Рысевец Е.В., Антонович Ж.В. Функциональные нагрузочные пробы. Минск: БГМУ, 2018; 36 с.).
5. Mikhailov VM. Exercise testing under ECG control: bicycle ergometry, treadmill test, step test, walking. Ivanovo: Talka, 2008; 545 p. Russian (Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. Иваново: Талка, 2008; 545 с.).
6. Mitchell JH. Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 312 (6): R851–R863. DOI:10.1152/ajpregu.00042.2017.
7. Zayats AN. Types of hemodynamic response to physical load in men aged 18–29 years with hypertensive syndrome. In: Actual problems of medicine: materials of the annual final scientific and practical conference. Grodno, 2020: 267–70. Russian (Заяц А.Н. Типы гемодинамического ответа на физическую нагрузку у мужчин в возрасте 18–29 лет с гипертензивным синдромом. Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. Гродно, 2020: 267–70).
8. Clinical Protocol for the diagnosis and treatment of diseases characterized by high blood pressure. Appendix No. 1 to the Decree of the Ministry of health of the Republic of Belarus No. 117 of December 30, 2014. Ministry of Health of the Republic of Belarus. URL: http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf (17 June 2020). Russian (Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением. Приложение № 1 к Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30 декабря 2014 г. № 117. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. URL: http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf (дата обращения: 17.06.2020).
9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93 (5):1043–1065
10. Baevsky R. M., Ivanov G. G., Chireikin L. V., et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. *Methodical recommendations*. *Vest Arrhythmol* 2001; (24): 65–83. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ варибельности сердечного ритма

при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. Вест. аритмол. 2001; (24): 65–83).

11. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2016; 10 (5):457–466. DOI:10.1016/j.jash. 2016.02.015.

12. Tanindi A, Ugurlu M, Tore HF. Blood pressure morning surge, exercise blood pressure response and autonomic nervous system. Scand Cardiovasc J 2015; 49 (4): 220–7. DOI:10.3109/14017431.2015.1045934.

13. Gaudreault V, Després J, Rhéaume C, et al. Exercise-induced exaggerated blood pressure response in men with the metabolic syndrome: the role of the autonomic nervous system. Blood Pressure Monitoring 2013; 18 (5): 252–8. DOI: 10.1097/MBP.0b013e3283646f59.

14. Frolov AV. Periodics of vegetative maintenance of heart activity. In: Diagnostics and treatment of disorders of the cardiovascular system regulation: Materials of the 14 scientific and practical conference. Moscow, 2012: 69–75. Russian (Фролов А.В. Периодика вегетативного обеспечения сердечной деятельности. Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: материалы 14-й науч.-практ. конференции. М., 2012: 69–75).

15. Snezhitsky VA. Heart rate variability: application in cardiology: monograph. Grodno: GrSMU, 2010; 212 p. Russian

(Снежицкий В.А. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии: монография. Гродно: ГрГМУ, 2010; 212 с.).

16. Fleishman AN. Heart rate variability and slow fluctuations in hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice. Novosibirsk: SB RAS, 2009; 194 p. Russian (Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: СО РАН, 2009; 194 с.).

17. Lam E, Greenhough E, Nazari P, et al. Muscle metaboreflex activation increases ventilation and heart rate during dynamic exercise in humans. Exp Physiol 2019; 104 (10): 1472–81. DOI:10.1113/EP087726.

18. Ross WM, Gregory SS, Marcos AS, et al. School burnout and heart rate variability: risk of cardiovascular disease and hypertension in young adult females. Stress 2018; 2 (3): 211–6. DOI: 10.1080/10253890.2018.1433161.

19. Almeida LB, Pezanha T, Mira PAC, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction in Offspring of Hypertensive Parents During Exercise. Int J Sports Med 2017; 38 (14): 1105–10. DOI:10.1055/s-0043–119883.

20. Chen JY, Lee YL, Tsai WC, et al. Cardiac autonomic functions derived from short-term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals. Heart Vessels 2011; 26 (3): 282–8. DOI:10.1007/s00380-010-0048-6.

УДК 616.12–008.46

Обзор

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)

Т.Ю. Калюта — филиал ЧУОО ВО «Медицинский Университет «Реавиз»» в городе Саратов (Саратовский медицинский университет «Реавиз»), доцент кафедры внутренних болезней, начальник научно-исследовательского отдела; кандидат медицинских наук; **А.Р. Киселев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий, доцент, доктор медицинских наук; **А.Х. Базарбаева** — филиал ЧУОО ВО «Медицинский Университет «Реавиз»» в городе Саратов (Саратовский медицинский университет «Реавиз»), студентка.

MEDICATION CARDIOTOXICITY: POTENTIAL OF PREVENTION AND CORRECTION (REVIEW)

T. Yu. Kalyuta — Medical University “Reaviz” in Saratov, Saratov Associate Professor of Department of Internal Medicine, Head of Scientific Research Department, PhD; **A. R. Kiselev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of New Cardiological Informational Technologies, Associate Professor, DSc; **A. Kh. Bazarbaeva** — “Medical University “Reaviz” in Saratov (Medical University “Reaviz”), Student.

Дата поступления — 05.06.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 736–743.

Кардиотоксичность различных лекарственных средств становится все более актуальной проблемой в последнее время ввиду увеличения количества пациентов, подвергающихся воздействию лекарственных препаратов с высокой частотой кардиотоксических побочных эффектов. Наиболее часто поражение сердца связано с химиотерапией у онкологических пациентов и с применением ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов в ревматологии и онкологии. В статье рассматриваются данные различных клинических исследований о механизмах кардиотоксического воздействия лекарств у таких пациентов, прогнозе их течения, возможностях профилактики поражения сердца и коррекции при уже развившихся поражениях. Поиск информации для включения в данный обзор осуществлялся в общедоступных базах данных (Государственный реестр лекарственных средств РФ, Регистр лекарственных средств России® (РЛС®), VigiBase, ClinicalTrials.gov) и баз данных научных медицинских публикаций (eLibrary.ru, PubMed®). Поиск производился по ключевым словам «химиотерапия» («chemotherapy») и «кардиотоксичность» («cardiotoxicity»). Проанализировано 24 научных публикации за последние пять лет, 5 баз данных и 21 публикация за период 2000–2015 гг., посвященные кардиотоксическому действию лекарственных препаратов. Рассмотрены публикации, которые касались исследований кардиотоксичности у людей, исследования на животных не анализировались.

Ключевые слова: кардиотоксичность, сердечная недостаточность, химиотерапия.

Kalyuta TYu, Kiselev AR, Bazarbaeva AKh. Medication cardiotoxicity: potential of prevention and correction (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 736–743.

The cardiotoxicity of various drugs has become an increasingly actual problem in recent years due to the growth of number of patients exposed to drugs with a high frequency of cardiotoxic side effects. Most often, heart damage is associated with chemotherapy in cancer patients and with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in patients with rheumatologic diseases and oncology. This review comprises recent data from various clinical studies on the mechanisms of cardiotoxic effects of drugs in such patients, the prognosis of their course, the possibilities of prevention of