

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2-07

Покровский В.М., Елисеева Л.Н., Самородская Н.А.

## Иерархическая организация системы регуляции артериального давления в организме человека

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия, ул. Митрофана Седина, д. 4

**Цель исследования** – создание на основе анализа нарушений механизмов системы регуляции артериального давления (АД) нового методологического подхода в определении эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с гипертонической болезнью.

**Методика.** В исследование включены данные 277 пациентов (136 мужчин, 141 женщина) с гипертонической болезнью II стадии 1-2 степени, риск II, III. Возраст пациентов  $58,6 \pm 6,4$  лет, давность заболевания  $7,2 \pm 1,4$  лет. В группу контроля вошли 57 практически здоровых лиц (25 женщин, 32 мужчины) в возрасте  $52,1 \pm 4,4$  года. После скрининга и получения письменного информированного согласия в виде монотерапии назначены: небиволол, лизиноприл, лозартан, индапамид, амлодипин, и нефиксированная комбинация лизиноприла и индапамида. Изучены изменения показателей АД на выделенных уровнях системы регуляции АД после 6 мес терапии.

**Результаты.** Оценка эффективности применяемой терапии показала, что при стабилизации артериального давления у пациентов всех 6 групп на должном уровне существенные различия выявлены на интегративном уровне регуляции. При применении амлодипина, лозартана, лизиноприла, а также комбинации лизиноприла и индапамида регуляторно-адаптивные возможности организма улучшились, при лечении индапамидом – не изменились, при применении небиволола снизились. Предложена оригинальная классификация уровней регуляции (контроля) артериального давления у человека, основанная на общебиологическом принципе иерархической организации регуляции вегетативных функций. Выделены уровни: интегративный, вегетативного обеспечения (осуществляемый автономной нервной системой), органный, периферический (эндотелиально-микроциркуляторный).

**Заключение.** Количественная оценка на интегративном уровне является универсальным показателем эффективности лечения, что открывает возможность создания методологического подхода, основанного на оценке влияния терапевтических воздействий не только на орган- или функцию-мишень, но и на состояние организма как целостной системы.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь; уровни регуляции артериального давления; эффективность терапии

**Для цитирования:** Покровский В.М., Елисеева Л.Н., Самородская Н.А. Иерархическая организация системы регуляции артериального давления в организме человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(3): 26-33.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.26-33

**Участие авторов:** руководство по проведению исследований, редактирование статьи – Покровский В.М.; общее консультативное руководство – Елисеева Л.Н.; сбор материала, создание банка клинических данных, написание статьи и статистическая обработка результатов исследования – Самородская Н.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

**Для корреспонденции:** Самородская Наталья Анатольевна, e-mail: docsam@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.06.2020

Принята к печати 30.06.2021

Опубликована 30.09.2021

Pokrovsky V.M., Eliseeva L.N., Samorodskaya N.A.

### Hierarchical organization of the blood pressure regulation system in the human body

Kuban State Medical University,  
Mitrofana Sedina St. 4, Krasnodar 350063, Russian Federation

**Aim.** To create a new methodological approach for determining the effectiveness of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension based on the analysis of violation of mechanisms in the blood pressure (BP) regulation system.

**Methods.** This study included 277 patients (136 males, 141 females) with stage II, grade 1-2 hypertension, risk II, III, aged  $58.6 \pm 6.4$  yrs, with disease duration  $7.2 \pm 1.4$  yrs. The control group included 57 essentially healthy individuals (25 females, 32 males) aged

52.1±4.4 yrs. After screening and obtaining written informed consent, the following monotherapy was prescribed: nebivolol, lisinopril, losartan, indapamide, and amlodipine, plus an unfixed combination of lisinopril and indapamide. Changes in BP indexes at the predetermined levels of the BP regulation system were studied after 6 mos. of treatment.

**Results.** Evaluation of the therapy effectiveness showed that, when BP was stabilized in all six groups at proper values, significant differences were revealed at the integrative regulatory level. When patients were treated with amlodipine, losartan, lisinopril, as well as a combination of lisinopril and indapamide, the regulatory and adaptive capabilities of the body improved. When treated with indapamide, these capabilities were unchanged, and when treated with nebivolol, these capabilities decreased. A new classification of the regulatory levels of BP control in humans is proposed. This classification is based on the general biological principle of hierarchical organization for the regulation of autonomic functions. The following levels are distinguished: integrative, autonomic support, i.e., carried out by the autonomic nervous system, organ, and peripheral, i.e., endothelial-microcirculatory.

**Conclusion.** Quantitative assessment at the integrative level is a universal indicator of the treatment effectiveness. It makes it possible to create a methodological approach to determine possible effectiveness of treatment based on the assessed impact not only on the target organ or function, but also on the status of the body as a whole system.

**Keywords:** hypertension; effectiveness of therapy; blood pressure regulation system; regulatory levels of blood pressure

**For citation:** Pokrovsky V.M., Eliseeva L.N., Samorodskaya N.A. Hierarchical organization of the blood pressure regulation system in the human body. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(3): 26-33. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.26-33

**Contribution:** study director, editing of the manuscript – Pokrovsky V.M.; general advisory guidance – Eliseeva L.N.; material collection, creation of a clinical data bank, article writing and statistical processing of research results – Samorodskaya N.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

**For correspondence:** *Natalia A. Samorodskaya*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Krasnodar, e-mail: docsam@mail.ru

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Information about the authors:

Pokrovsky V.M., <https://orcid.org/0000-0002-3971-7848>

Eliseeva L.N., <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>

Samorodskaya N.A., <https://orcid.org/0000-0002-9723-1176>

Received: 09.06.2020

Accepted: 30.06.2021

Published: 30.09.2021

## Введение

Ранее накопленные данные о механизмах регуляции артериального давления (АД) в организме человека позволили сформировать представления о системе поддержания (или стабилизации) АД [1]. Вместе с тем, стройной концептуальной позиции в отношении соподчиненности и интеграции механизмов регуляции АД как целостной системы в настоящее время не существует. Нам представляется, что создание такой системы оценки регуляции АД от интегративного уровня до периферического (эндотелиально-микроциркуляторного) позволит разработать новые методологические подходы к пониманию патогенеза и совершенствованию лечения гипертонической болезни (ГБ). В данное время успешно развиваются представления о местных гуморальных механизмах регуляции АД, и успехи на этом пути весьма существенны [2]. В поддержании величины АД известна и достаточно хорошо освещена роль почек и сердца [3, 4]. Рассматривается роль тонуса отделов вегетативной нервной системы

в формировании АД [5, 6]. В последние годы интенсивно изучается вопрос о роли генетического компонента в регуляции АД [7, 8]. В то же время мало изученным, практически не имеющим исследований остается интегративный уровень регуляции, соединяющий в целостную систему приведенные уровни, координирующий направленность и состояние деятельности вегетативных (автономных), органных и периферических механизмов регуляции. Причина, по-видимому, связана с отсутствием методических подходов, обеспечивающих количественную оценку состояния интегративного уровня регуляции при артериальной гипертензии (АГ) [9]. Этот подход декларирован в исследовании [10], в котором показана обратная зависимость между степенью АГ и уровнем регуляторно-адаптивного статуса (РАС), определяемом методом сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). При этом в комплексе с другими уровнями регуляции АД интегративный уровень еще не рассматривался. В представленной рабо-

те проведена одновременная комплексная оценка нарушений на 4 основных уровнях регуляции АД, включая интегративный, при ГБ.

**Цель** – создание на основе анализа нарушений механизмов системы регуляции артериального давления нового методологического подхода в определении эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с гипертонической болезнью.

### Методика

**1. Определение нарушений механизмов системы регуляции АД на периферическом (эндотелиально-микроциркуляторном) уровне.** 1) параметры микроциркуляции регистрировали на аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия), с использованием стандартной методики. При окклюзионной пробе на основании соотношения среднего показателя микроциркуляции (ПМ) в покое и резерва капиллярного кровотока (РКК) определены типы микроциркуляторного русла: спастический (СПТ) (РКК > 300%, ПМ < 4,5 перфузионных единиц (перф. ед.)), нормоциркуляторный (НЦТ) (РКК 200–300%, ПМ 4–6 перф. ед.), стазический (СтЗТ) (РКК < 200%, ПМ < 4,5 перф. ед.), гиперемический (ГПТ) (РКК < 200%, ПМ > 6 перф. ед.), застойный (ЗСТ) (РКК < 200%, ПМ < 4,5 перф. ед.); 2) для определения активности симпатoadренальной системы использована оценка бета-адренорецепции клеточных мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) [11]; 3) определялись фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-10 (ИЛ-10), рассчитывали коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10.

**2. Определение нарушений механизмов системы регуляции АД на органном уровне.** 1) для исследования функционального и структурного состояния миокарда проводилась ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате SIEMENS S 2000 (Германия) датчик 3,5-5 МГц с использованием стандартной методики; 2) исследования почечного кровотока проводили на ультразвуковом аппарате SIEMENS S 2000 (Германия) с использованием режима триплексного сканирования конвексным датчиком 2,5-5 МГц; 3) для суточного мониторирования АД и электрокардиограммы (ЭКГ) использовали комбинированный регистратор «Кардиотехника-07-АД-3» (Россия).

**3. Определение нарушений механизмов системы регуляции АД на уровне вегетативного обеспечения (осуществляемого автономной нервной системой).** На приборе «ВНС-Микро» (ООО «Нейрософт», Россия) по 5-минутной записи ЭКГ исследовали стандартные показатели variability сердечного ритма (ВСР) [12, 13]. В зависимости от значений индекса вагосимпатического взаимодействия (ИВСВ = LF/HF) выделены типы

вегетативной регуляции: симпатикотонический (Ст) (1,05 < ИВСВ), парасимпатический (Пс) (ИВСВ < 0,95) и смешанный (См) (0,95 < ИВСВ < 1,05).

**4. Определение нарушений механизмов системы регуляции АД на уровне интегративного обеспечения.** Был использован анализ РАС методом СДС на приборе «ВНС-Микро» (ООО «Нейрософт», Россия) с вычислением индекса РАС (ИРАС) по формуле [14]:

$$\text{ИРАС} = \frac{\text{диапазон синхронизации}}{\text{длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона} \times 100}$$

В зависимости от величины ИРАС выделяли: низкий уровень РАС (ИРАС < 30), средний уровень РАС (ИРАС от 31 до 59), высокий уровень РАС (ИРАС > 60), что сделало возможным объективно-количественную оценку регуляторно-адаптивных изменений организма [10, 14].

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», протокол № 47 от 20.01.2017 г.

В исследование включено 277 больных ГБ II стадии, 1-2 степени, риск II, III (136 мужчин, 141 женщина) с давностью заболевания  $7,2 \pm 1,4$ , в возрасте  $58,6 \pm 6,4$  лет, (женщины, были без признаков менопаузального состояния). Статус пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 30 соответствовал стадии «ожирение» по классификации ВОЗ. Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ в модификации РКО 2019 г. В группу контроля вошли 57 практически здоровых лиц (25 женщин, 32 мужчины) в возрасте  $52,1 \pm 4,4$  года, полученные эмпирические данные которых использованы в качестве нормальных значений

После скрининга пациентам с ГБ II стадии, степень 2, риск II, были назначены в виде монотерапии препараты: небиволол в дозе  $7,2 \pm 2,8$  мг/сут (Небилет, Берлин Хеми) 51 пациенту; индапамид в дозе 1,5 мг/сут (Арифон-ретард, Сервье) – 45 пациентам; 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; 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, степень 2, ри-

ском риск III. Исследования указанными методами проводили исходно и через 1, 3 и 6 мес от начала терапии (в статье приводятся результаты 6-месячного лечения). Критерии исключения: пациенты с заболеваниями, влияющие на сосудистые и общерегуляторные показатели, пациенты, принимающие психотропные препараты, страдающие непереносимостью препаратов, а также находящиеся на систематической антигипертензивной терапии (АГТ). Данные пациентов не достигших целевых значений АД в течение 3 мес наблюдения, из исследования исключались.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием параметрических методов. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Для оценки статистически значимых различий между независимыми группами использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферонни. Определяли значения среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Для определения значимости межгрупповых различий применяли критерий  $t$  Стьюдента с поправкой Бонферонни и критерий Манна-Уитни; для сравнения парных (сопряженных) выборок использовали критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки связи между признаками использовался корреляционный анализ (коэффициент корреляции  $r$  Спирмена). При  $r \leq 0,25$  корреляцию считали слабой,  $0,25 < r \leq 0,75$  – умеренной, при  $r \geq 0,75$  корреляция оценивалась как сильная. Статистическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере «Intel Celeron-1800» с использованием пакета статистических программ («Statistica 6.0») с помощью программы «STATISTICA 6.0» («Statsoft Inc.», США).

### Результаты и обсуждение

**Нарушение механизмов системы регуляции артериального давления на периферическом уровне и их коррекция под влиянием антигипертензивной терапии.** При оценке периферического уровня регуляции АД методом ЛДФ у обследуемых с ГБ до лечения выявлены следующие типы состояния микроциркуляции: НЦТ (у 42,3%), СПТ (у 34,4%), СтЗТ (у 23,3%).

Таким образом, нарушения механизмов системы регуляции АД на периферическом уровне у 57,7% лиц с ГБ были представлены патологическими типами МЦ. Исходно в сравнении с группой контроля выявлено: снижение ПМ на 14,4%, коэффициента вариации ( $Kv$ ) на 54,3%, среднеквадратического отклонения на 60,2% миогенной активности (МА) на 69,7% и увеличение эндотелиальной активности ( $A\alpha/3\sigma$ ) в 16,6 раза и нейрогенного тонуса (НТ) на 16,1%. У пациентов включен-

ных в исследование отмечено превышение концентрации ФНО- $\alpha$  на 17,1% и интерлейкина-10 на 21,3% в сравнении с практически здоровыми лицами, что отражает иммунный компонент патогенеза заболевания [15] и статистически значимое их снижение к 6-му мес терапии нефиксированной комбинацией лизиноприла и индапамида – на 11,6% и на 5% соответственно (табл. 1). Через 6 мес с начала терапии увеличилась доля лиц с НЦТ и СПТ и уменьшилась – со СтЗТ типами микроциркуляции (табл. 1, 2).

Прием небиволола, индапамида, амлодипина, лозартана и комбинации лизиноприла с индапамидом выявил значимое увеличение  $\sigma$  на 9, 8, 10, 12, и на 18% соответственно). Увеличение  $Kv$  составило при этом 10, 7, 9, 11 и 15% соответственно). Эти данные отражают улучшение состояния МЦ, поскольку они связаны с повышением  $\sigma$  в результате более эффективной работы активных механизмов регуляции тканевого кровотока при практически не изменяющейся величине среднего арифметического значения ПМ (табл. 1, 2). При лечении лизиноприлом и лозартаном существенно снижались НТ и МА (табл. 1, 2). К увеличению исходно сниженной МА приводило только применение небиволола и комбинированная терапия (МА повысилась 2,2 раза и 0,5 раза соответственно). Отмечено значимое снижение показателя  $A\alpha/3\sigma$  у пациентов принимающих небиволол, индапамид, амлодипин и комбинированную терапию (табл. 1, 2).

**Нарушение механизмов системы регуляции артериального давления на органном уровне и их коррекция под влиянием антигипертензивной терапии.** У обследуемых лиц с ГБ выявлены следующие типы ремоделирования миокарда левого желудочка: концентрическая гипертрофия (у 86% обследуемых), концентрическое ремоделирование (у 14%). На фоне стабилизации и достижения целевого уровня АД монотерапия через 6 мес приводила к улучшению структурного и функционального состояния миокарда в той или иной степени выраженности, но статистически значимые изменения отмечены только при использовании комбинированной терапии (табл. 2). Наблюдалось снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на 7,4%, увеличение соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) – на 12,8% [16]. На фоне проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) по данным СМАД выявлено уменьшение индекса нагрузки временем систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления в ночное и дневное время, увеличилось количество пациентов с профилем «dipper» (на 14,6%), уменьшилось «non dipper» (на 35%) и полностью ис-

чезли «night picker». Сравнительный анализ изменений почечного кровотока не выявил статистически значимых изменений на фоне АГТ через 6 мес.

**Нарушение механизмов системы регуляции артериального давления на уровне вегетативного обеспечения (осуществляемого автономной нервной системой) и их коррекция под влиянием антигипертензивной терапии.** У пациентов, включенных в исследование по результатам ВСР, определены типы вегетативной регуляции: Ст – 49,1%, Пс – 22,4%, См – 28,5%. По срав-

нению с группой практически здоровых лиц выявлено уменьшение мощности волн высокой частоты (HF) в 2,1 раза, общей мощности спектра (TP) – на 34,2%) и увеличение индекса централизации (ИЦ) в 3,0 раза, а мощности волн очень низкой частоты (%VLF) – в 2,4 раза. Исходно β-АРМ была увеличена у всех лиц с ГБ в сравнении с контрольной группой в 6,8 раза. При лечении небивололом отмечено увеличение: стандартного отклонения полного массива кардиоинтервалов (SDNN) на 39,5%, коэффициента вариации пол-

Таблица 1/Table 1

**Оценка эффективности лечения гипертонической болезни на уровнях регуляции артериального давления, применяемыми в комбинированной терапии**

**Evaluation of the effectiveness of arterial hypertension treatment at the levels of blood pressure regulation with drugs used in combination treatment; integration of blood pressure regulation levels**

Уровень регуляции АД	Показатели	Контрольная группа (n=57) M±SD	Препараты, применяемые в комбинированной терапии					
			Лизиноприл (n=50), M±SD		Индапамид (n=45), M±SD		Лизиноприл+индапамид (n=55), M±SD	
			исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
Периферический	ПМ, перф.ед.	4,52±0,81	4,02±0,3	4,0±0,5	3,67±0,6	3,85±0,5	3,53±0,4	4,1±0,6 <sup>^</sup>
	σ, перф.ед.	0,71±0,42	0,25±0,01	0,3±0,06	0,32±0,01	0,46±0,02 <sup>^</sup>	0,28±0,01	0,71±0,04 <sup>^</sup>
	Kv %	16,51±7,3	6,2±0,9	7,5±0,7	8,7±0,03	11,9±0,5 <sup>^</sup>	7,9±0,7	17,3±2,6 <sup>^</sup>
	НТ	0,71±0,2	<b>0,7±0,02</b>	<b>0,48±0,02<sup>^</sup></b>	0,73±0,03	0,71±0,02	0,68±0,02	0,68±0,04
	МТ	24,4±1,2	<b>8,5±1,1</b>	<b>6,8±0,7<sup>^</sup></b>	6,13±0,6	6,3±0,7	6,8±0,8	14,8±1,6 <sup>^</sup>
	ЭЗКТ	0,45±0,04	6,1±0,8	6,2±0,6	<b>8,9±1,3</b>	<b>3,7±0,5<sup>^^</sup></b>	<b>8,9±1,4</b>	<b>3,7±0,6<sup>^</sup></b>
	ФНО-α, пг/мл	15,9±6,8	18,5±6,4	17,8±4,3	18,0±6,5	17,1±5,3	<b>19,0±8,3</b>	16,8±5,4 <sup>^</sup>
	ИЛ-10, пг/мл	40,8±21,8	42,7±19,0	41,3±22,4	43,0±21,2	42,1±18,2	<b>42,2±0,07</b>	<b>40,1±0,1<sup>^</sup></b>
Органный	ФНО-α /ИЛ-10	0,37±0,3	0,43±0,3	0,41±0,1	0,40±0,5	0,39±0,4	<b>0,45±0,2</b>	<b>0,41±0,1<sup>^</sup></b>
	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	79,2±8,9	121,8±12,4	119,7±11,2	120,3±18,2	118,1±13,2	<b>126,9±10,6</b>	<b>118,1±12,3<sup>^</sup></b>
	Е/А ед.	0,97±0,03	0,78±0,002	0,81±0,05	0,82±0,001	0,84±0,02	<b>0,78±0,002</b>	0,88,0±0,05 <sup>^</sup>
Вегетативного обеспечения	SDNN, мс	34,1±3,3	<b>34,9±3,6</b>	<b>43,2±3,1<sup>^</sup></b>	34,8±2,6	35,3±2,9	<b>34,8±3,2</b>	<b>50,1±13,2<sup>^</sup></b>
	CV, %	4,0±0,4	4,2±0,1	4,6±0,1	3,95±0,02	4,5±0,04	<b>3,96±0,04</b>	<b>5,7±0,01<sup>^</sup></b>
	TP, мс <sup>2</sup>	2678,5±21,8	<b>3103,4±48,0</b>	<b>2746,3±32,2<sup>^</sup></b>	<b>1743,5±35,2</b>	<b>2326±36,4<sup>^</sup></b>	<b>1744,7±15,2</b>	<b>2619,7±26,4<sup>^</sup></b>
	LF/HF	0,54±0,06	1,2±0,1	0,98±0,01	<b>1,9±0,05</b>	<b>2,3±0,05<sup>^</sup></b>	1,9±0,04	0,98±0,04
	ИЦ	0,86±0,09	2,2±0,03	1,7±0,01	<b>4,5±0,02</b>	<b>6,1±0,4<sup>^</sup></b>	<b>4,5±0,04</b>	<b>1,7±0,04<sup>^</sup></b>
	β-АРМ, усл. ед.	7,6±0,8	<b>47,5±0,3</b>	<b>21,5±0,4<sup>^^</sup></b>	<b>54,2±0,2</b>	<b>71,6±0,6<sup>^</sup></b>	<b>54,1±4,0</b>	<b>23,2±0,5<sup>^</sup></b>
Интегративный	иРАС	75,2±3,4	<b>36,4±0,6</b>	<b>47,4±3,4<sup>^</sup></b>	39,1±1,5	37,1±1,6	<b>29,4±1,2</b>	<b>41,3±2,2<sup>^</sup></b>

**Примечание:** ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднее квадратическое отклонение ПМ; Kv – коэффициент вариации; НТ – нейрогенный тонус стенки микрососудов; МТ – миогенный тонус; ЭЗКТ – эндотелиальная активность (эндотелиально-зависимый компонент тонуса); ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е/А – соотношение пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия; SDNN – среднее квадратическое отклонение; CV – коэффициент вариации; TP – общая мощность спектра; LF – мощность волн низкой частоты; HF – мощность волн высокой частоты; LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия; ИЦ – индекс централизации; β-АРМ – β-адренорецепция клеточных мембран эритроцитов; иРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса; <sup>^</sup>, <sup>^^</sup> – достоверные изменения (выделены жирным шрифтом) при сравнении до и после лечения, p < 0,01; < 0,001 соответственно.

**Notes:** MI – microcirculation index; σ – standard deviation for MI; Kv – coefficient of variation; NT – neurogenic microvascular tone; MT – myogenic tone; EDCCT – endothelial activity (endothelium-dependent component of vascular tone); TNF-α – tumor necrosis factor α; IL-10 – interleukin-10; HR – heart rate; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; E/A – ratio of peak blood flow during early left ventricular filling to peak blood flow during left atrial systole; NN – standard deviation; CV, – coefficient of variation; TP – total power of spectrum; LF – low frequency wave power; HF – high frequency wave power; LF/HF – vagosympathetic interaction index; CI – centralization index; β-ARM – β-adrenoceptors of red blood cell membranes; iRAS – index of regulatory adaptive status; <sup>^</sup>, <sup>^^</sup> – significant differences (bold print) between before and after treatment, p < 0.01; < 0.001, respectively.

ного массива кардиоинтервалов (CV) на 39,2%, TP на 50,2%. При этом снижались: индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) на 48,3%, ИЦ на 64,4%, β-АРМ на 37,2%, что свидетельствует об уменьшении активности симпатических влияний. В результате терапии лизиноприлом SDNN увеличилось на 23,8%, а TP и β-АРМ уменьшились на 11,5% и на 54,7% соответственно. При этом LF/HF значимо не изменился. При лечении индапамидом и амлодипином было зарегистрировано увеличение ИЦ на 35,6 и 35,7% соответственно, TP – на 33,2% и 34,1%, β-АРМ – на 32,2%

и 22,4%, а LF/HF – на 21,0% и на 22,3%, что отражает усиление симпатической активности (табл. 1, 2). При использовании лозартана SDNN увеличилось на 24,9%, LF/HF статистически значимо не изменился, но наблюдалось снижение β-АРМ на 38,5%. В группе комбинированной терапии отмечено увеличение SDNN на 44%, CV на 43,9%, TP (на 50,1%) и снижение ИЦ на 62%. При этом показатель LF/HF значимо не изменился, но β-АРМ снизилась на 57,1%. Таким образом, снижение активности симпатических влияний отмечено у лиц, принимавших небиволол, лизи-

Таблица 2/ Table 2

**Оценка эффективности лечения гипертонической болезни на уровнях регуляции артериального давления препаратами, применяемыми в монотерапии**

**Evaluation of the effectiveness of arterial hypertension treatment at the levels of blood pressure regulation with drugs used in monotherapy**

Уровень регуляции АД	Показатели	Контрольная группа (n=57) M±SD	Препараты, применяемые в монотерапии					
			Амлодипин (n=44), M±SD		Лозартан (n=30), M±SD		Небиволол (n=51), M±SD	
			исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
Периферический	ПМ, перф.ед.	4,52±0,81	3,64±0,3	3,82±0,2	4,05±0,7	4,1±0,2	3,9±0,6	3,6±0,4
	σ, перф.ед.	0,71±0,42	0,30±0,04	0,45±0,03 <sup>^</sup>	0,24±0,05	0,32±0,04 <sup>^</sup>	0,34±0,02	0,46±0,01 <sup>^</sup>
	Kv %	16,51±7,3	8,2±0,02	11,8±0,3 <sup>^</sup>	<b>5,9±0,6</b>	<b>7,8±0,9<sup>^</sup></b>	<b>8,7±0,06</b>	<b>12,8±0,02<sup>^</sup></b>
	HT	0,71±0,2	0,72±0,01	0,70±0,04	<b>0,71±0,02</b>	<b>0,49±0,05<sup>^</sup></b>	0,68±0,01	0,63±0,008
	MT	24,4±1,2	6,15±0,4	6,6±0,8	<b>8,3±1,2</b>	<b>6,5±0,4<sup>^</sup></b>	<b>7,9±0,8</b>	<b>12,2±0,8<sup>^</sup></b>
	ЭЗКТ	0,45±0,04	<b>8,7±1,2</b>	<b>3,8±0,4<sup>^</sup></b>	6,0±0,4	6,1±0,3	<b>7,6±0,5</b>	<b>4,6±0,5<sup>^</sup></b>
	ФНО-α, пг/мл	15,9±6,8	16,9±3,2	15,9±4,0	18,2±5,3	17,4±6,3	17,2±4,1	16,0±5,2
ИЛ-10, пг/мл	40,8±21,8	42,8±17,8	41,4±16,9	43,4±20,1	42,1±22,4	42,1±19,4	41,3±20,5	
ФНО-α /ИЛ-10	0,37±0,3	0,42±0,3	0,41±0,7	0,39±0,8	0,38±0,6	0,41±0,5	0,40±0,2	
Органый	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	79,2±8,9	122,3±18,0	119,0±11,2	118,9±11,2	116,0±11,2	123,4±7,1	121,0±8,6
	Е/А ед.	0,97±0,03	0,76±0,005	0,79±0,07	0,80±0,04	0,83±0,03	0,78±0,02	0,81±0,01
Вегетативного обеспечения	SDNN, мс	34,1±3,3	34,6±2,1	34,2±2,2	<b>34,2±3,1</b>	<b>42,7±3,0<sup>^</sup></b>	<b>32,4±3,0</b>	<b>45,2±1,8<sup>^</sup></b>
	CV, %	4,0±0,4	4,1±0,05	4,3±0,07	4,1±0,1	4,7±0,1	<b>3,95±0,07</b>	<b>5,5±0,02<sup>^</sup></b>
	TP, мс <sup>2</sup>	2678,5±21,8	<b>1739,6±31,8</b>	<b>2330,4±31,8<sup>^</sup></b>	3101,2±42,3	2740,5±30,8	<b>1743,5±1,9</b>	<b>2618,8±9,6<sup>^</sup></b>
	LF/HF	0,54±0,06	<b>1,8±0,05</b>	<b>2,2±0,05<sup>^</sup></b>	1,2±0,1	0,97±0,01	<b>1,8±0,5</b>	<b>0,93±0,05<sup>^</sup></b>
	ИЦ	0,86±0,09	<b>4,2±0,02</b>	<b>5,7±0,4<sup>^</sup></b>	2,2±0,03	1,5±0,01	<b>4,5±0,04</b>	<b>1,6±0,04<sup>^</sup></b>
	β-АРМ, усл. ед.	7,6±0,8	<b>52,6±0,3</b>	<b>64,5±0,1<sup>^</sup></b>	<b>50,7±0,8</b>	<b>31,2±0,5<sup>^</sup></b>	<b>51,9±4,2</b>	<b>32,6±0,1<sup>^</sup></b>
Интегративный	иРАС	75,2±3,4	<b>36,8±1,4</b>	<b>51,7±2,2<sup>^</sup></b>	<b>35,4±0,4</b>	<b>47,9±2,3<sup>^</sup></b>	<b>37,1±1,6</b>	<b>32,1±2,1<sup>^</sup></b>

**Примечание:** ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднее квадратическое отклонение ПМ; Kv – коэффициент вариации; HT – нейрогенный тонус стенки микрососудов; MT – миогенный тонус; ЭЗКТ – эндотелиальная активность (эндотелиально-зависимый компонент тонуса); ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е/А – соотношение пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия; SDNN – среднее квадратическое отклонение; CV – коэффициент вариации; TP – общая мощность спектра; LF – мощность волн низкой частоты; HF – мощность волн высокой частоты; LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия; ИЦ – индекс централизации; β-АРМ – β-адренорецепция клеточных мембран эритроцитов; иРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса; ^, ^^ – достоверные изменения (выделены жирным шрифтом) при сравнении до и после лечения, p < 0,01; < 0,001 соответственно.

**Notes:** MI – microcirculation index; σ – standard deviation for MI; Kv – coefficient of variation; NT – neurogenic microvascular tone; MT – myogenic tone; EDCT – endothelial activity (endothelium-dependent component of vascular tone); TNF-α – tumor necrosis factor α; IL-10 – interleukin-10; HR – heart rate; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; E/A – ratio of peak blood flow during early left ventricular filling to peak blood flow during left atrial systole; NN – standard deviation; CV – coefficient of variation; TP – total power of spectrum; LF – low frequency wave power; HF – high frequency wave power; LF/HF – vagosympathetic interaction index; CI – centralization index; β-ARM – β-adrenoceptors of red blood cell membranes; iRAS – index of regulatory adaptive status; ^, ^^ – significant differences (bold print) between before and after treatment, p < 0.01; < 0.001, respectively.

ноприл, лозартан и сочетание лизиноприла с индапамидом, оказывающие значительное влияние на тип вегетативной регуляции обследуемых по данным ВСР, и к снижению  $\beta$ -АРМ. Терапия индапамидом и амлодипином привела к повышению симпатических влияний и увеличению показателя  $\beta$ -АРМ.

**Нарушение механизмов системы регуляции артериального давления на интегративном уровне и их коррекция под влиянием антигипертензивной терапии.** У лиц с ГБ до лечения наблюдалось снижение индекса РАС (на 46,5%) в сравнении с группой контроля, что соответствует данным и других авторов [17]. В результате 6-месячной терапии на фоне достижения целевых значений АД интегративный показатель ИРАС увеличился при лечении комбинацией лизиноприла и индапамида на 40,5%, амлодипином на 40,5%, лозартаном на 35,3%, лизиноприлом на 30,2%. Лечение препаратом из группы бета-блокаторов (небиволол) выявило некоторое снижение (на 12–13%) уровня ИРАС. Терапия индапамидом не оказывала значимого влияния на ИРАС.

### Выводы

Материалы, представленные в настоящей статье, позволяют сделать 2 наиболее важных обобщения:

Контроль АД в организме человека осуществляется на основе общего принципа регуляции вегетативных функций – иерархической организации (соподчиненности) уровней регуляции. Для системы контроля артериального давления – это уровни: 1) интегративный, 2) вегетативного обеспечения (осуществляемый автономной нервной системой), 3) органной и 4) периферический (эндотелиально-микроциркуляторный). Такой подход позволяет оценить роль каждого из уровней регуляции АД в развитии гипертонической болезни и дать комплексную оценку эффективности проводимой терапии. Количественная оценка результирующей на интегративном уровне является универсальным показателем эффективности лечения.

Количественная характеристика эффективности терапии ГБ на интегративном уровне открывает возможность создания методологического подхода для определения эффективности лечения. Данный подход основан на оценке результативности воздействия терапии не только на орган- (или функцию)-мишень, но и на состояние организма как целостной системы. В конечном счете, качество лечения оценивается не столько степенью нормализации артериального давления, сколько изменением общего состояния человека, количественно определяемого индексом регуляторно-адаптивного статуса, который в свою оче-

редь может рассматриваться в качестве показателя риска развития осложнений.

### Литература

#### (п.п. 1; 3-10; 13 см. References)

- Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизма синтаза оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхиальной астмы и гипертонической болезни: *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(2): 226–32. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-226>
- 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.
- Спицин А.П. Анализ корреляций параметров variability сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая физиология кровообращения* 2017; 14(3): 146–51. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2017-14-3-146-151>
- Покровский В.М. *Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма*: Краснодар: «Кубань-Книга»; 2010.
- Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии. *Иммунология*. 2016; 37(1): 29–35. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35>
- Нечаева Г.И., Семенкин А.А., Чиндарева О.И., Махрова Н.В. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертонии как показатель сердечно-сосудистого риска и цель антигипертензивной терапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15(4): 235–45. <https://doi.org/10.18087/rhj.2016.4.2218>
- Еремина М.А., Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности биспролола и соталола у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22(5): 476–87. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-476-487>

### References

- Rahmouni K. Cardiovascular Regulation by the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus: Neurocircuitry and Signaling Systems. *Hypertension*. 2016; 67(6): 1064–71. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06425>
- Uryas'ev O.M., Shakhonov A.V. Role of nitric oxide synthases polymorphism in the development of comorbidity of bronchial asthma and hypertension: *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 98(2): 226–32. (In Russian). <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-226>
- Wu C., Arora P., Agha O. Novel MicroRNA Regulators of Atrial Natriuretic Peptide Production. *Mol Cell Biol*. 2016; 6(14): 1977–87.
- Roman R.J., Fan Fan, Zhuo J.L. Intrarenal Renin–Angiotensin System: Locally Synthesized or Taken up Via Endocytosis? *Hypertension*. 2016; 67: 831–3.
- Grassi G., Ram V. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016; 5: 457–66. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.02.015>
- Karemaker J. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas*. 2017; 5: 89–118. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6782>
- Ehret G.B., Ferreira T., Chasman D.I., Jackson A.U., Schmidt E.M., Johnson T., et al. The genetics of blood pressure regulation

- and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nature Genetics*. 2016; 48(10): 1171. <https://doi.org/10.1038/ng.3667>
8. Liu C., Kraja A.T., Smith J.A., Brody J.A., Franceschini N., Bis J.C., Chasman D.I. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing BP and overlapping with metabolic trait loci. *Nature Genetics*. 2016; 48(10): 1162–70. <https://doi.org/10.1038/ng.3660>
  9. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2016; 15(1): 19–35. <https://doi.org/10.1142/S0219635216500060>
  10. Pokrovskii V.M., Kompaniets O.G. Influence of the Level of Blood Pressure on the Regulatory–Adaptive State. *Human Physiology*. 2012; 38(5): 102–5.
  11. Ctryuk R.I., Golikova A.A., Brytkova YA.V., Abdurazakova A.M. Vegetative status in women with hypertension in perimenopause and during pregnancy. *Kardiologiya*. 2012; 52(7): 36–41. (In Russian)
  12. Spitsin A.P. Analysis of correlations of heart rate variability in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2017; 14(3): 146–51. (In Russian). <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2017-14-3-146-151>
  13. 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. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017; 47(3): 241–9. <https://doi.org/10.1111/eci.12730>
  14. Pokrovskij V.M. Cardiorespiratory synchronism in assessing the regulatory and adaptive capabilities of the body. [*Serdechno-dykhatel'nyy sinkhronizm v otsenke regulatorno-adaptivnykh vozmozhnostey organizma*]. Krasnodar, «Kuban'-Kniga». 2010. (In Russian)
  15. Gavriluk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertension. *Immunologiya*. 2016; 37(1): 29–35. (In Russian) <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35>
  16. Nechaeva G.I., Semenkin A.A., Chindareva O.I., Makhrova N.V. Left ventricular hypertrophy in arterial hypertension as an indicator of cardiovascular risk and the goal for antihypertensive therapy. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev*. 2016; 15(4): 235–45. (In Russian)
  17. Eremina M.A., Tregubov V.G., Kanorsky S.G., Pokrovsky V.M. Regulatory and adaptive status: bisoprolol and sotalol in co-existent hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016; 22(5): 476–87. (In Russian) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-476-487>

**Сведения об авторах:**

**Покровский Владимир Михайлович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

**Елисеева Людмила Николаевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

**Самородская Наталья Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: docsam@mail.ru