

На правах рукописи

**Бобылева Марина Владиленовна**

**БАРОРЕЦЕПТОРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ  
КРОВООБРАЩЕНИЯ  
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА  
С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ  
УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

03.00.13 - физиология

**Автореферат**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Владивосток – 2009

Работа выполнена в лаборатории функциональных методов исследования и лучевой диагностики Дальневосточного филиала государственного учреждения «Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Владивосток.

Научный руководитель: доктор медицинских наук  
**Котельников Владимир Николаевич**

Научный консультант: чл.-корр. РАН  
**Гельцер Борис Израилевич**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук  
**Антонюк Марина Владимировна**

доктор медицинских наук  
**Сейидов Валерий Гамитович**

Ведущая организация: НИИ физиологии СО РАН

Защита состоится «12» ноября 2009 г. в 10 часов на заседании Объединенного диссертационного совета ДМ 005.008.03 при Институте биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН по адресу: 690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17.

С диссертацией можно ознакомиться в в библиотеке Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН.

Автореферат разослан «    » октября 2009 г.

Учёный секретарь Объединенного диссертационного совета, к.м.н.

А.Ю. Горькая

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Ведущее значение барорецепторного рефлекса в иерархической цепи регуляции циркуляторного гомеостаза является базисным постулатом кардиологии. Изучение роли барорецепторного рефлекса в регуляции уровня артериального давления началось в 30-х годах XX века и активно продолжается до настоящего времени (Рогоза, 1995; Гельцер, 2002; Blake, 2007). Барорецепторы расположены в стенках крупных внутригрудных и шейных артерий и возбуждаются при их растяжении путем изменения трансмурального давления (Prys-Roberts, 2000). Импульсация от механорецепторов приводит к торможению симпатических и возбуждению парасимпатических центров (Вальдман, 1988). Как следствие, снижается тонус симпатических сосудосуживающих волокон (вазомоторный тонус), а также частота и сила сокращений сердца. В то же время при падении раздражения механорецепторов импульсация от барозон уменьшается и развиваются обратные процессы, инициирующие повышение уровня артериального давления. Таким образом, барорефлекс представляет собой ауторегуляторный гомеостатический аппарат, действующий по принципу замкнутой цепи обратной связи.

Современные знания физиологии указывают на возрастную зависимость активности барорефлекторного контроля артериального давления (Фагард, 1996; Martin, 2006). При этом в меньшей степени изучена роль барорефлекса в механизмах развития артериальной гипертензии (АГ). Нарушение его функциональной активности играет ключевую роль при различных вариантах артериальной гипертензии, в частности при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) (Котельников, 2002; Clement, 2008). В меньшей степени изучено значение барорефлекса в механизмах формирования систолодиастолической артериальной гипертензии (СДАГ), которая чаще всего ассоциируется с гипертонической болезнью. Среди лиц пожилого возраста обе формы АГ встречаются одинаково часто (Оганов, 2008; Frost, 2008), однако до настоящего времени изучению проблем ИСАГ у пожилых людей посвящены единичные работы (Арабидзе, 1996; Chung, 2008).

В последние годы доказана высокая надежность и объективность оценки состояния вегетативной регуляции сердца в процессе суточного мониторирования артериального давления и электрокардиограм-

мы (Кобалава, 2007; Devereux, 2008). Креативное использование данного методического подхода позволяет определить вклад барорефлекторного аппарата в регуляцию артериального давления. Такие знания необходимы для расширения представлений о механизмах формирования АГ и частоте отклонений артериального давления у лиц различного возраста (Вальдман, 1998; Ольбинская, 2004).

**Цель работы:** изучить физиологическое состояние барорецепторной регуляции артериального давления у пожилых людей с нормотензией и различными формами артериальной гипертензии.

**Задачи исследования:**

1. На основе использования метода вакуумной стимуляции каротидного синуса и ортостатической пробы оценить физиологическое состояние барорефлекторного контроля артериального давления у практически здоровых лиц в различных возрастных группах.

2. По результатам комплексного исследования сердечно-сосудистой системы (вакуумное тестирование, ортостатическая проба) определить функциональную активность барорефлекса при различных формах артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста.

3. Определить физиологическое влияние барорефлекторного контроля артериального давления на хронобиологическую структуру циркадных ритмов артериального давления и состояние вегетативной регуляции сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии.

4. Путем использования селективных адреноблокаторов проанализировать характер изменений барорефлекса и показателей суточного ритма артериального давления, наблюдаемых у пожилых людей при артериальной гипертензии.

**Научная новизна исследования.** Впервые изучены закономерности и механизмы поддержания циркуляторного гомеостаза барорецепторным рефлексом в различных возрастных группах у практически здоровых людей. Получены новые доказательства вклада барорефлекса в поддержание циркулярного гомеостаза, определяющие динамику его взаимодействия с вегетативной регуляцией сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии у пожилых людей. Показано, что физиологические процессы адаптации барорецепторного контроля артериального давления обладают особенностями при обеих формах АГ. Впервые установлены взаимосвязи функционального состояния

барорефлекса и некоторых показателей циркадных ритмов артериального давления у обследованных с изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензией. Впервые в сравнительном аспекте описаны баротропные эффекты селективных адреноблокаторов и выявлены особенности их влияния на показатели циркадных ритмов системы кровообращения. Доказана высокая баротропность препаратов, обладающих альфа- и бета-адреноблокирующими свойствами, у большинства лиц пожилого возраста с обеими формами артериальной гипертензии.

**Теоретическое и практическое значение результатов исследования.** Полученные результаты расширяют недостаточно разработанные в науке представления о физиологических закономерностях функционирования барорефлекса при различных уровнях артериального давления. Предложенная методика комплексного мониторинга барорефлекторного контроля артериального давления значительно дополняет диагностические возможности функционального исследования состояния сердечно-сосудистой системы. Использование данного подхода при анализе механизмов развития наиболее часто встречающихся форм артериальной гипертензии у пожилых позволило получить новую информацию о характере взаимосвязи между барорефлексом и показателями циркадных ритмов артериального давления. Различия циркуляторного гомеостаза при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии необходимо учитывать при фармакотерапии данной категории больных.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Функциональное состояние барорецепторного контроля артериального давления и вегетативной регуляции сердца у людей зависит от возраста и уровня артериального давления. У нормотензивных лиц пожилого возраста барорецепторный контроль более чувствителен к повышению, чем к снижению системного артериального давления. Основные возрастные изменения барорефлекса затрагивают регуляцию частоты сердечных сокращений и его прессорный компонент, который превалирует у пожилых людей по сравнению с лицами молодого возраста.

2. Адаптивные возможности барорефлекса у лиц пожилого возраста определяются формой артериальной гипертензии. У лиц

с изолированной систолической артериальной гипертензией при вакуумной стимуляции синокаротидных зон происходит более выраженное ослабление бароответов артериального давления, чем у обследованных с систолодиастолической артериальной гипертензией, однако кардиохронотропный компонент барорефлекса в последнем случае усилен.

3. По результатам анализа изменений, наблюдаемых у пожилых людей при артериальной гипертензии, выполненного с помощью введения селективных адrenoблокаторов, установлено, что барорефлекторный контроль связан с  $\beta$ -адренергическим компонентом регуляции, тогда как блокада  $\alpha$ -адренергических рецепторов сосудистого русла потенцирует эффект путем модуляции кардиохронотропного компонента.

**Апробация диссертации.** Результаты исследований представлены на: VI Российско-Японском симпозиуме (Владивосток, 1998); Дальневосточной математической школе-семинаре имени академика Е.В. Золотова (Владивосток, 1999); Западно-сибирском терапевтическом форуме (Тюмень, 2000); международной конференции «Кардиология 2000» (Москва, 2000); 1-м Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология, основанная на доказательствах» (Москва, 2000); научно-практической конференции «Актуальные вопросы развития медицины на транспорте на рубеже XXI века» (Владивосток, 2000); 7-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2000); Западно-сибирском терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2000).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе статья в журнале, включенном в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», утвержденный ВАК.

**Внедрение результатов работы.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику Дальневосточной центральной клинической бассейновой больницы и Краевой клинической больницы. Разработаны два рационализаторских предложения.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного набора. Она содержит введение, обзор литературы, изложение материала и методов работы, три главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Текст иллюстрирован 24 таблицами и 9 рисунками, список цитируемой литературы включает название 144 первоисточников, в том числе 55 отечественных и 89 зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Обследовано 219 человек, обратившихся в краевой центр рациональной фармакотерапии артериальных гипертензий на базе Дальневосточного окружного медицинского центра МЗ РФ в период с 1998 по 2001 годы. В группу «нормотензия» вошли лица, у которых при повторных измерениях артериального давления (АД) по методу Н.С. Короткова последнее не выходило за пределы 135/85 мм рт. ст. У всех пациентов данной группы были исключены отягощенная по артериальной гипертензии наследственность и поражение органов системы кровообращения. В большинстве случаев у обследованных имел место низкий и очень низкий риск развития поражения органов-мишеней. Критериями диагностики артериальной гипертензии у больных были цифры АД, равные или превышающие 140/90 мм рт. ст. при повторных измерениях. При этом 92 больных страдали СДАГ, а 66 – ИСАГ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных лиц пожилого возраста

Показатель	Нормотензия	СДАГ	ИСАГ
Количество пациентов	30	92	66
Мужчины	14	60	23
Женщины	16	32	43
Возраст, лет	66,9 ± 3,7	67,6 ± 5,1	67,4 ± 4,6
Длительность АГ по анамнезу, лет	0	9,7 ± 0,6	9,6 ± 0,5
АД по Короткову, мм рт.ст.	$\frac{115,4 \pm 2,3}{73,6 \pm 1,5}$	$\frac{168,6 \pm 3,3}{108,3 \pm 2,2}$	$\frac{173,8 \pm 3,4}{78,7 \pm 1,6}$

Согласно стратификации факторов риска, пациенты с АГ характеризовались преимущественно высоким и очень высоким риском развития осложнений.

Всем обследованным проводили синхронное суточное мониторирование АД и ЭКГ портативными мониторами «Cardio Tens» и «Cardio Tens 01» («Meditech», Венгрия) по общепринятой методике (Кобалава, 2005). Вегетативную регуляцию сердца исследовали в целом за сутки, а также отдельно в период бодрствования и отдыха с учетом спектральных компонентов сердечного ритма. Оценивали следующие показатели: общую мощность спектра колебаний сердечного ритма — TP (0,003 — 0,4 Гц), отдельно мощность высокочастотной составляющей HF (0,15 — 0,4 Гц), мощность в диапазоне низких частот LF (0,04 — 0,15 Гц) и их нормированные значения LFn и HFn (процентный вклад в общую мощность спектра с исключением мощности в диапазоне очень низких частот VLF (0,003 — 0,04 Гц)). Симпатико-парасимпатические взаимодействия характеризует отношение спектральной мощности сердечного ритма в диапазоне LF к HF (LF/HF). В процессе суточного мониторирования АД у всех обследованных изучено состояние барорецепторного контроля АД методом «шейной камеры» с созданием в ней субатмосферного давления (— 40 мм рт. ст.) в течение 4 мин с целью стимуляции барорецепторных зон сонных артерий (Рогоза, 2002). О состоянии барорецепторной регуляции судили по разнице между показателями гемодинамики (АД и ЧСС) при исходном исследовании (усредненными за 3 мин) и их величинами после стимуляции барорецепторов (усредненными за 4 мин). Кроме этого, дополнительно оценивали эффективность кардиоинотропного компонента барорефлекса по отношению изменения АД/ЧСС. С целью дополнительного исследования регуляторного аппарата кровообращения была проведена активная ортостатическая проба по стандартной методике с анализом параметров вегетативной регуляции сердца (Вейн, 2005).

Для анализа зависимости наблюдаемых отклонений от свойственного АГ повышения адренергического тонуса сравнивали характер модулирующего влияния на вегетативную регуляцию сердца разного типа селективных адреноблокаторов: блокатора постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов второго поколения доксазозина (кардура, «Пфайзер», Бельгия) в дозе 4 мг утром, высокоселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола (небилет, «Берлин — Хемі АГ /

Менарини групп», Германия) в дозе 5 мг утром и карведилола, обладающего  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адреноблокирующими свойствами (дилатренд, «Ф. Хоффман — Ля Рош Лтд», Швейцария) в дозе 12,5 мг утром.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерной программы Excel 2007. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних, стандартных ошибок средней. Статистическую достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

### Исследование функционального состояния барорецепторного рефлекса у нормотензивных лиц различного возраста

На основании полученных в нашем исследовании результатов удалось выявить, что у пожилых людей повышение интрамурального давления в сонных артериях сопровождалось более выраженным падением систолического АД и меньшим урежением ЧСС, чем у обследованных более молодого возраста. Одновременно при выполнении активной ортостатической пробы в группе пожилых лиц снижение афферентной импульсации барорефлекса компенсировалось неадекватным нарастанием АД.

### Изучение особенностей барорецепторной регуляции артериального давления у гипертензивных лиц пожилого возраста

Вакуумное тестирование синокаротидного барорефлекса позволило выявить некоторые особенности регуляции АД при ИСАГ по сравнению с больными СДАГ. Несмотря на то, что вектор общей направленности гемодинамических сдвигов у большинства обследованных был сходен, существовали количественные различия параметров кровообращения в ответ на стимуляцию механорецепторов синокаротидной зоны в каждой группе (табл. 2). Так, изменение систолического и среднегемодинамического АД у больных ИСАГ в ходе баропробы было менее значительным, чем у нормотоников и пациентов с СДАГ. Одновременно при ИСАГ степень снижения ЧСС при стимуляции синокаротидной зоны была максимальной и достигала  $7,54 \pm 0,21$  %. В то же время степень снижения ЧСС в случае СДАГ была достоверно ниже, чем у нормотензивных лиц:  $3,2 \pm 0,5$  и  $5,19 \pm 0,41$  % соответственно ( $p < 0,05$ ). Выраженность бароответа по диас-

толическому АД у обследованных с ИСАГ соответствовала таковой у нормотензивных лиц и существенно не отличалась от показателей при СДАГ. Эффективность кардиохронотропного компонента барорефлекса при ИСАГ была значительно ниже таковой у пациентов с СДАГ и у лиц с нормальным АД:  $1,2 \pm 0,06$ ,  $3,9 \pm 0,12$  и  $2,6 \pm 0,09$  усл. ед. соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2

Изменение показателей гемодинамики у обследованных с изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензией при вакуумной стимуляции барорецепторов и выполнении активной ортостатической пробы ( $M \pm m$ )

Проба		Норма	ИСАГ	СДАГ	$p \frac{\text{ИСАГ}}{\text{СДАГ}}$
Баропроба	$\Delta$ САД, мм рт. ст.	$9,08 \pm 0,36$	$5,15 \pm 0,44^*$	$7,25 \pm 0,67^*$	$< 0,05$
	$\Delta$ ДАД, мм рт. ст.	$4,67 \pm 0,35$	$3,93 \pm 0,39$	$3,92 \pm 0,34$	нд
	$\Delta$ СрГАД, мм рт. ст.	$6,81 \pm 0,21$	$4,31 \pm 0,41^*$	$5,70 \pm 0,33^*$	$< 0,05$
	$\Delta$ ЧСС, %	$5,19 \pm 0,41$	$7,54 \pm 0,21^{**}$	$4,20 \pm 0,5^*$	$< 0,01$
АОП	$\Delta$ САД, мм рт. ст.	$-14,56 \pm 0,61$	$-17,80 \pm 0,54^*$	$6,69 \pm 1,7^{***}$	$< 0,001$
	$\Delta$ ДАД, мм рт. ст.	$5,33 \pm 1,18$	$-1,80 \pm 0,39^{***}$	$8,42 \pm 0,56^*$	$< 0,001$
	$\Delta$ СрГАД, мм рт. ст.	$-7,33 \pm 0,88$	$-3,80 \pm 0,24^*$	$7,51 \pm 0,75^{***}$	$< 0,001$
	$\Delta$ ЧСС, %	$14,01 \pm 1,07$	$-1,96 \pm 0,34^{***}$	$12,84 \pm 0,78$	$< 0,001$

Примечание: АОП — активная ортостатическая проба, СрГАД — среднегемодинамическое АД. Звездочки — различия между нормой и группами ИСАГ, СДАГ статистически достоверны: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ; нд — недостоверны.

Анализ спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма до проведения функциональных проб позволил выявить в условиях ИСАГ ослабление нормализованной мощности низкочастотных, ассоциированных с симпатической активностью, колебаний сердечного ритма по сравнению с СДАГ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Однако при обеих формах АГ симпатико-парасимпатические взаимодействия по показателю LF/HF характеризовались преобладанием симпатических влияний по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ). Ответы автономной нервной системы при тестировании барорефлекса методом «шейной камеры» у лиц с нормальным АД и пациентов с СДАГ характеризовались статистически значимым увеличе-

нием общей мощности спектральных колебаний сердечного ритма в диапазоне HF, выраженной как в абсолютных, так и в нормализованных единицах, и одновременным снижением в диапазоне LF, а также показателя LF/HF. Указанные изменения волновой структуры сердечного ритма обусловлены реализацией барорефлекса, который ассоциируется прежде всего с усилением холинергических влияний на систему кровообращения и торможением симпатических. Важно отметить, что степень барорецепторного торможения при растяжении сонной артерии при СДАГ была ниже, чем у нормотензивных лиц ( $p < 0,05$ ). Динамика показателей спектрального анализа сердечного ритма в ответ на баростресс при ИСАГ ограничивалась лишь тенденцией к снижению LF/HF ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3

Изменение показателей вегетативной регуляции сердца у обследованных с изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензией при вакуумной стимуляции барорецепторов и выполнении активной ортостатической пробы ( $M \pm m$ )

Проба	ИСАГ		СДАГ	
	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы
Баропроба:				
LF, мс <sup>2</sup>	$965,60 \pm 44,96$	$813,21 \pm 71,80$	$1269,57 \pm 69,17$	$972,38 \pm 43,23^*$
HF, мс <sup>2</sup>	$435,80 \pm 45,79$	$489,8 \pm 40,04$	$248,71 \pm 23,55$	$518,38 \pm 79,53^{**}$
LF/HF	$2,22 \pm 0,19$	$1,66 \pm 0,15^*$	$4,46 \pm 0,40$	$2,21 \pm 0,25^{**}$
LFn, %	$68,91 \pm 3,97$	$62,41 \pm 2,71$	$81,68 \pm 4,94$	$68,84 \pm 4,78^{**}$
HFn, %	$31,09 \pm 1,64$	$37,59 \pm 1,24$	$18,32 \pm 0,96$	$31,16 \pm 2,18^{**}$
TP, мс <sup>2</sup>	$2415,60 \pm 218,30$	$2399,20 \pm 210,20$	$2812,57 \pm 335,06$	$2054,25 \pm 214,06^*$
АОП:				
LF, мс <sup>2</sup>	$949,75 \pm 57,70$	$1312,40 \pm 65,1^*$	$1291,50 \pm 62,81$	$1652,62 \pm 94,9^*$
HF, мс <sup>2</sup>	$443,51 \pm 15,95$	$343,40 \pm 28,91$	$293,04 \pm 26,79$	$255,80 \pm 15,19$
LF/HF	$2,26 \pm 0,21$	$3,72 \pm 0,30^*$	$4,28 \pm 0,14$	$6,46 \pm 0,39^*$
LFn, %	$69,06 \pm 3,81$	$79,26 \pm 4,71^*$	$81,51 \pm 1,23$	$86,61 \pm 1,87^*$
HFn, %	$30,94 \pm 1,58$	$20,74 \pm 1,29^{**}$	$18,49 \pm 1,21$	$13,39 \pm 0,17^*$
TP, мс <sup>2</sup>	$2129,20 \pm 161,50$	$6463,50 \pm 320,12^{**}$	$2996,75 \pm 58,44$	$7132,01 \pm 150,09^*$

Примечание: АОП — активная ортостатическая проба. TP — общая мощность, LF — низкочастотный, HF — высокочастотный диапазон спектра колебаний сердечного ритма спектра. Звездочки — различия по сравнению с исходными данными статистически достоверны: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Данные результаты свидетельствуют о пониженной чувствительности барорефлекторного контроля АД у пожилых людей при обеих формах АГ. Более заметно это снижение при ИСАГ, когда стимуляция барорецепторов сопровождается лишь незначительным снижением АД. В то же время при ИСАГ мы наблюдали более выраженное урежение ЧСС, чем в остальных группах обследованных.

Таким образом, при ИСАГ имеет место определенный «диссонанс» в реализации синокаротидного барорефлекса, суть которого заключается в неадекватно малом (по уровню предъявляемого воздействия) снижении АД, чрезмерном снижении ЧСС и менее значительном (по сравнению с нормотензивными лицами и больными СДАГ) усилении холинергической противорегуляции. Можно предложить несколько объяснений этому явлению. Во-первых, отсутствие достоверного изменения уровня АД при стимуляции синокаротидной зоны может быть обусловлено более выраженным изменением механических свойств сосудистой стенки в области барорецепторов и более значительным снижением чувствительности афферентного звена барорефлекторного контура регуляции (Вальдман, 1998; Lusini, 2004). Во-вторых, усиление хронотропного торможения в данном случае определяется, по-видимому, не только ингибированием симпатических вегетативных центров, наступающим вслед за вакуумным растяжением соответствующей сосудистой зоны, но и более заметной возрастной инволюцией адренергического аппарата миокарда, что было доказано и в ряде морфологических исследований (Швалева, 1992). Вместе с тем, не вполне ясны механизмы «приоритета» в атеросклеротическом поражении сердца и сосудов в условиях ИСАГ по сравнению с пациентами с систолодиастолической АГ.

Во время проведения активной ортостатической пробы у лиц, страдающих ИСАГ, были зарегистрированы ортостатические нарушения барорефлекторного реагирования по гипосимпатикотоническому типу (см. табл. 2, 3). Эти изменения характеризовались снижением систолического и диастолического АД, ЧСС ( $p < 0,01$ ) и несбалансированным вегетативным обеспечением деятельности. Реакция системы кровообращения на ортостатическое возмущение у нормотензивных лиц проявлялась снижением систолического, увеличением диастолического АД, ускорением ЧСС, уменьшением мощ-

ности волнового спектра сердечного ритма в диапазоне LF и повышением TP. При СДАГ, в момент перехода в вертикальное положение, чаще регистрировалось чрезмерное усиление активности симпатико-адреналовой системы, которое выражалось в более выраженном увеличении систолического, диастолического АД, ЧСС, LF/HF и мощности LF компонента спектра сердечного ритма на фоне понижения его холинергической HF-составляющей.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании определенного своеобразия адаптационных реакций регуляторных систем кровообращения при АГ. Так, при СДАГ имеет место чрезмерно выраженная способность барорефлекторного аппарата компенсировать ортостатическое снижение АД, а при ИСАГ она ослаблена. Наши данные совпадают с результатами других исследований, в которых обсуждаются механизмы перенастройки барорецепторов и их «гиперчувствительности» в начальных стадиях СДАГ (Шакирова, 2003).

В нашем исследовании выявлено, что показатели суточного профиля АД и вегетативной регуляции сердца у обследованных с ИСАГ отличались от тех же показателей у лиц, страдающих СДАГ (рис. 1, табл. 4).

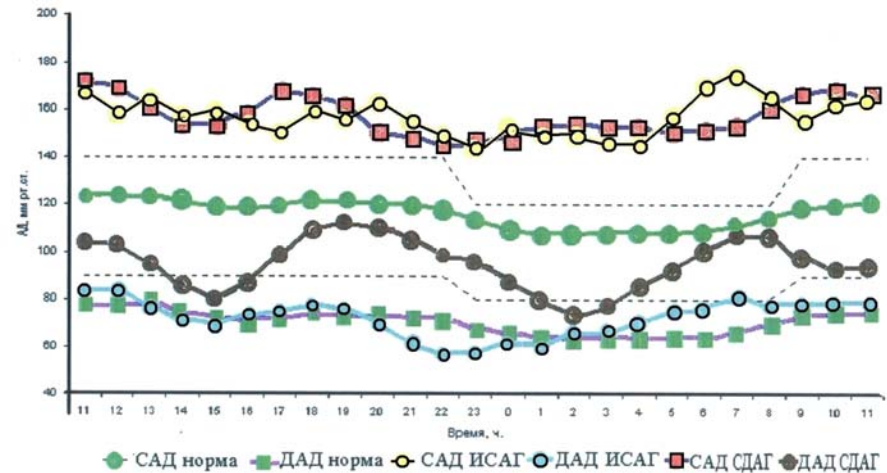


Рисунок 1. Суточный профиль артериального давления (АД) у лиц с изолированной систолической (ИСАГ) и систолодиастолической артериальной гипертензией (СДАГ). САД, ДАД — систолическое, диастолическое АД

Так, при ИСАГ выявлены большая среднедневная систолическая перегрузка, повышенная вариабельность систолического АД и значительно увеличенный его утренний пик при меньшей выраженности систолического градиента «день – ночь». Одновременно для обеих форм АГ зарегистрировано повышение по сравнению с нормой индекса LF/HF: до  $2,83 \pm 0,24$  при ИСАГ и до  $3,08 \pm 0,25$  при СДАГ (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). При этом в случае ИСАГ выявлено увеличение в ночные часы показателей нормированной мощности LF ( $78,51 \pm 4,81$  %) по сравнению с СДАГ ( $63,22 \pm 3,43$  %,  $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Показатели вегетативной регуляции сердца у обследованных с изолированной систолической и систоладиастолической артериальной гипертензией (M  $\pm$  m)

Показатель	Норма	ИСАГ	СДАГ	$p$ ИСАГ/СДАГ
LFn сутки, %	$55,57 \pm 4,73$	$71,68 \pm 3,67^*$	$65,67 \pm 4,68^*$	нд
HFn сутки, %	$44,43 \pm 2,81$	$28,32 \pm 1,08^*$	$34,33 \pm 2,39^{**}$	нд
LF/HF сутки	$1,25 \pm 0,47$	$2,83 \pm 0,24^*$	$3,08 \pm 0,25^*$	нд
LFn день, %	$58,66 \pm 4,74$	$66,85 \pm 5,31$	$75,64 \pm 6,87^{**}$	нд
HFn день, %	$41,34 \pm 3,96$	$33,15 \pm 2,19^*$	$24,36 \pm 6,91^{***}$	нд
LF/HF день	$1,41 \pm 0,12$	$2,02 \pm 0,21^{**}$	$3,45 \pm 0,14^{***}$	$< 0,05$
LFn ночь, %	$52,36 \pm 4,15$	$78,51 \pm 4,81^{**}$	$63,22 \pm 3,43^*$	$< 0,05$
HFn ночь, %	$47,64 \pm 3,65$	$21,49 \pm 3,24^{***}$	$36,78 \pm 2,61^*$	$< 0,01$
LF/HF ночь	$1,09 \pm 0,45$	$3,65 \pm 0,31^{***}$	$1,72 \pm 0,27^*$	$< 0,05$

Примечание: LF – низкочастотный, HF – высокочастотный диапазон спектра колебаний сердечного ритма спектра. Звездочки – различия по сравнению с исходными данными статистически достоверны: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Выявленные изменения вегетативной регуляции сердца у пожилых людей с АГ свидетельствуют о дисбалансе симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы с явлениями вегетативного десинхроноза, который проявляется у пациентов с ИСАГ усилением симпатических влияний ночью.

Одним из вероятных механизмов недостаточного снижения АД и преобладания симпатического тонуса в ночные часы при ИСАГ

может быть уменьшение эффективности синокаротидного барорефлекса, модулирующего ритмику афферентного торможения симпатического возбуждения сердечно-сосудистой системы и суточную периодичность АД (Вальдман, 1998).

Таким образом, у лиц пожилого возраста с ИСАГ формируется сочетание пониженной эффективности синокаротидного барорефлекса как против резкого подъема АД, так и против его снижения. Наличие при ИСАГ столь неблагоприятных изменений барорегуляторного механизма может быть связано с доказанной в морфологических исследованиях повышенной ригидностью магистральных сосудов, в частности каротидных артерий, развивающейся параллельно старению сосудов на фоне потери способности сосудистого эндотелия продуцировать эндотелийзависимые расслабляющие факторы и реагировать на изменение АД (Затейщиков, 2009). Как было показано в нашем исследовании, функциональными эквивалентами этих изменений являются более выраженная постуральная гипотония, повышенная кратковременная вариабельность АД и амплитудная гипертония.

Выполнив статистическую оценку возможных взаимосвязей изучаемых параметров при АГ, удалось выявить, что коэффициенты линейной корреляции среди лиц с СДАГ были максимальными между кардиохронотропным компонентом барорефлекса и LF/HF ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,01$ ). Мощность в диапазоне LF отрицательно коррелировала со среднегеодинамическим АД и ЧСС ( $r = -0,52$  и  $-0,64$ , в обоих случаях  $p < 0,01$ ) у большинства обследованных.

Итак, при склеротической форме ИСАГ происходит значительное ослабление синокаротидного барорефлекса, что в определенной мере ассоциируется с ограничением его влияния на ритм сердца и увеличением вариабельности систолического АД, снижением выраженности градиента «день – ночь» АД и признаками амплитудной гипертонии, вегетативным десинхронозом с преобладанием симпатических влияний ночью. Все это может рассматриваться в качестве дополнительных неблагоприятных факторов, усугубляющих клиническую тяжесть этой формы АГ.



**Анализ механизмов физиологической регуляции барорецепторного контроля и суточного ритма артериального давления при артериальной гипертензии у пожилых людей с помощью приема селективных адrenoблокаторов**

Современными исследователями обсуждается связь подъема АД с барорецепторной дисфункцией и повышенным адренергическим тонусом вегетативной нервной системы (Fagot, 2007). Поэтому привлекают внимание соответствующие эффекты базисного класса гипотензивных средств — блокаторов адренорецепторов. В нашем исследовании показано, что  $\alpha_1$ -адrenoблокатор доксазозин при однократном приеме утром у большинства обследованных с АГ оказывал незначительное воздействие на эффективность барорецепторного контроля артериального давления. Препарат не вызывал выраженного снижения АД в ночные часы, при этом обладал способностью контролировать его днем. В группе ИСАГ доксазозин проявил наибольшую активность. Полученные данные согласуются с результатами проспективного исследования TOMHS.

После 8-недельного приема  $\beta_1$ -адrenoблокатора небиволола эффективность барорецепторного контроля АД отчетливо повышалась. Препарат ослаблял прессорный, адренергический компонент (исходно LFn 62,3 ± 4,3 %, после лечения — LFn 42,7 ± 4,3 %) и усиливал величину бароответов, главным образом, за счет повышения эффективности кардиохронотропного компонента (исходно кардиохронотропный компонент барорефлекса 3,1 ± 0,1 у.е., после лечения — 4,2 ± 0,4 у.е.; p < 0,05). Небиволол не только потенцировал стойкий гипотензивный эффект по данным суточного мониторинга АД, но и позволял приблизить к оптимальной интегративность вегетативной регуляции системного кровообращения за счет повышения общих адаптационных ресурсов организма и улучшения координации центральных и местных аппаратов контроля сосудистых реакций системы кровообращения.

Применение карведилола, сочетающего  $\beta$ - и  $\alpha$ -адrenoблокирующие свойства, показало, что препарат обладает достаточной гипотензивной активностью, нормализует барорецепторный контроль и суточный профиль артериального давления в обеих группах АГ. Эти эффекты могут быть обусловлены тем, что карведилол, благодаря своей полифункциональности, вызывает эффек-

тивную вазодилатацию за счет блокады  $\alpha$ -адренорецепторов сосудистого русла, снижает общее периферическое сопротивление и уменьшает исходное растяжение рецепторного поля сонных артерий, стимулируя, возможно, соответствующее повышение «порога чувствительности» барорефлекса. Наличие у препарата  $\beta$ -блокирующих свойств является фактором, способствующим достижению более стабильного гипотензивного эффекта, позитивно влияющего на механизмы регуляции АД. Это достигается за счет усиления депрессорного барорецепторного ответа путем модуляции его кардиохронотропного звена. Подобные свойства карведилола сопряжены со снижением вариабельности АД.

Сравнительная оценка влияния доксазозина, небиволола и карведилола на показатели барорецепторной регуляции при ИСАГ и СДАГ приведена в таблице 5.

Таблица 5

Показатели барорецепторного контроля артериального давления при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии на фоне приема доксазозина, небиволола, карведилола (M ± m)

Показатель		ИСАГ (n = 66)		СДАГ (n = 92)	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Доксазозин	Д САД, мм. рт. ст.	8,92 ± 0,69	9,31 ± 0,64	11,76 ± 1,02	12,67 ± 1,18
	Д ДАД, мм. рт. ст.	7,02 ± 0,64	7,97 ± 0,47	9,97 ± 0,66	10,14 ± 0,63
	Д ЧСС, %	5,94 ± 0,44	7,14 ± 0,96	8,89 ± 0,94	11,94 ± 1,46
Небиволол	Д САД, мм. рт. ст.	9,04 ± 0,71	10,37 ± 0,57	12,12 ± 0,87	12,97 ± 1,13
	Д ДАД, мм. рт. ст.	6,67 ± 0,59	6,98 ± 0,64	9,86 ± 0,76	11,14 ± 0,84*
	Д ЧСС, %	6,11 ± 0,62	8,47 ± 0,97	8,36 ± 0,85	10,74 ± 0,82*
Карведилол	Д САД, мм. рт. ст.	9,44 ± 0,87	11,42 ± 0,97*	12,12 ± 1,10	11,17 ± 1,58
	Д ДАД, мм. рт. ст.	6,36 ± 0,79	7,67 ± 0,46	10,26 ± 0,60	10,83 ± 0,92
	Д ЧСС, %	5,30 ± 0,52	10,17 ± 1,14**	8,36 ± 1,10	12,70 ± 1,33*

Примечание: звездочки — различия по сравнению с исходными данными достоверны: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01.

## ВЫВОДЫ

1. Идентификация каскада барорефлекторных эффектов расширяется при комплексном исследовании гипербарических и рецепторных зон пониженного давления сосудистого русла на фоне вегетативной регуляции сердца с количественной и качественной оценкой полученных результатов.

2. У нормотензивных лиц пожилого возраста барорефлекторный контроль кровообращения более чувствителен к повышению, чем к снижению системного артериального давления по сравнению с людьми более молодого возраста, и ассоциируется с превалированием прессорного компонента.

3. В случае изолированной систолической артериальной гипертензии при вакуумной стимуляции синокаротидных зон происходит более выраженное ослабление бароответов артериального давления, чем у лиц с систолидиастолической артериальной гипертензией, однако кардиохронотропный компонент барорефлекса при изолированной систолической артериальной гипертензии усилен. Бароответы на снижение артериального давления при переходе в ортостаз у лиц с изолированной систолической артериальной гипертензией указывают на отсутствие эффективной реакции системы кровообращения. При систолидиастолической артериальной гипертензии она, наоборот, чрезмерна.

4. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у лиц с изолированной систолической артериальной гипертензией являются выраженная амплитудная гипертония и десинхронизация суточной ритмики вегетативных влияний на миокард с усилением симпатических влияний ночью на фоне пониженной чувствительности рецепторов синокаротидной зоны.

5. Из числа селективных адrenoблокаторов, использованных для анализа физиологических механизмов барорецепторной и вегетативной регуляции системы кровообращения у лиц пожилого возраста, наилучшие результаты получены при приеме альфа- и бета-адrenoблокатора карведилола, который давал позитивный эффект в отношении большинства измененных показателей при обеих формах артериальной гипертензии. Бета-адrenoблокатор небиволол инициирует нормализующий эффект при барорецепторной дисфункции, а также обладает широким спектром корри-

гирующих эффектов в отношении циркадных ритмов диастолического артериального давления. Альфа-адrenoблокатор доксазозин оказывает мягкое нормализующее влияние на дневной уровень повышенного артериального давления при обеих формах артериальной гипертензии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более полной характеристики функционального состояния сердечно-сосудистой системы рекомендуется проведение комплексного исследования барорецепторной регуляции артериального давления и вегетативной реактивности по результатам вакуумной стимуляции каротидного синуса и ортостатической пробы.

2. В клинической практике необходимо учитывать различия в барорецепторном контроле артериального давления и вегетативной регуляции сердца при изолированной систолической и систолидиастолической артериальной гипертензии для назначения дифференцированной фармакотерапии этих форм артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста.

3. Показана принципиальная возможность коррекции барорецепторной адаптации и средних величин артериального давления у людей с повышенным уровнем артериального давления. При выборе стратегии применения фармакологических средств у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией рекомендуется учитывать, что:

- карведилол при однократном приеме в дозе 12,5 мг в сутки обладает одинаковым корригирующим баротропным эффектом и гипотензивной активностью при изолированной систолической и систолидиастолической артериальной гипертензии, а также не вызывает урежения частоты сердечных сокращений;
- небиволол в однократной суточной дозе 5 мг наиболее заметно воздействует на барорецепторную дисфункцию и показатели суточного профиля диастолического артериального давления, что определяет его выбор при систолидиастолической артериальной гипертензии;
- альфа-адrenoблокаторы (доксазозин) при однократном приеме в дозе 4 мг в сутки предпочтительней использовать в тех случаях, когда барорефлекс сохранен и имеет место артериальная гипертензия преимущественно в дневные часы.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бобылева М.В., Котельников В.Н. Циркадные ритмы артериального давления и барорецепторная регуляция при ортостазе у пожилых пациентов с артериальной гипертензией // Тез. докл. «VI Российско-Японского симпозиума» 16-17 ноября 1998 г., Владивосток. Владивосток: ДВГУ, 1998. С. 133.

2. Бобылева М.В., Котельников В.Н. Компьютеризированный анализ барорецепторной регуляции артериального давления // Тез. докл. «Дальневосточной математической школы-семинара имени академика Е.В. Золотова» 27-28 сентября 1999 г., Владивосток. Владивосток: Дальнаука, 1999. С. 24.

3. Гельцер Б.И., Бобылева М.В., Котельников В.Н., Хитрина В.В., Волконская О.Г. Карведилол при лечении больных с артериальной гипертензией // Сб. тез. докл. международной конференции «Кардиология 2000» 15-16 сентября 2000 г., Москва. Москва: Принт Экспресс, 2000. С. 52

4. Бобылева М.В., Угай Л.Г., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Некоторые особенности суточного профиля артериального давления в различные периоды инфаркта миокарда // Сб. тез. докл. 1-го Российского нац. конгресса кардиологов «Кардиология, основанная на доказательствах» 10-11 июня 2000 г., Москва. Москва: РГМУ, 2000. С. 304.

5. Хитрина В.В., Котельников В.Н., Бобылева М.В., Волконская О.Г. Гельцер Б.И. Эффективность карведилола при лечении больных с артериальной гипертензией // Человек и лекарство: Сб. докл. 7 Российского нац. конгресса 12-13 сентября 2000 г., Москва. Москва: РМАПО, 2000. С. 88

6. Гельцер Б.И., Бобылева М.В., Котельников В.Н., Хитрина В.В. Функциональное состояние барорефлекторного и вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы у пожилых больных артериальной гипертензией // Сб. тез. докл. 1-го Российского нац. конгресса кардиологов «Кардиология, основанная на доказательствах» 10-11 июня 2000 г., Москва. Москва: РАГС, 2000. С. 152.

7. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Бобылева М.В., Хитрина В.В. Влияние карведилола на вегетативную регуляцию сердца у пожилых больных с артериальной гипертензией // Сб. тез. докл.

международной конференции «Кардиология 2000» 23-24 ноября 2000 г., Москва. Москва: РГМУ, 2000. С. 43.

8. Бобылева М.В., Котельников В.Н., Семисотова Е.Ф. Состояния барорецепторного контроля артериального давления у моряков с гипертонической болезнью // Сб. трудов материалов науч.-практич. конференции «Актуальные вопросы развития медицины на транспорте на рубеже XXI века» 28 ноября 2000 г., Владивосток. Владивосток: Дальнаука, 2000. С. 191-193.

9. Бобылева М.В., Хитрина В.В., Котельников В.Н., Волконская О.Г. Влияние доксазозина на основные параметры суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией // Сб. материалов Западносибирского терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» 23 октября 2000 г., Тюмень. Тюмень: РИА «Блиц», 2000. С. 126.

10. Бобылева М.В., Хитрина В.В. Котельников В.Н. Барорефлекторная регуляция сердечно-сосудистой системы у лиц с артериальной гипертензией // Сб. материалов Западносибирского терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» 23 октября 2000 г., Тюмень. Тюмень: РИА «Блиц», 2000. С. 224.

11. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Бобылева М.В. Динамика функционального состояния нитрооксидергической системы эндотелия сосудов и ремоделирование миокарда при артериальной гипотензии. 15 с. Деп. в ВИНТИ 09.01.2001, № 14В2001.

12. Бобылева М.В., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Состояние некоторых механизмов контроля хронобиологической структуры артериального давления у пожилых лиц с нормотензией и артериальной гипертензией. 16 с. Деп. в ВИНТИ 09.01.2001, № 16В2001.

13. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Бобылева М.В. Барорецепторная регуляция артериального давления у лиц пожилого возраста с изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2002. № 6. С. 59-63.

**Бобылева** Марина Владиленовна

**БАРОРЕЦЕПТОРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ  
КРОВООБРАЩЕНИЯ  
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА  
С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ  
УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Автореферат диссертации

Подписано в печать 09.10.2009 г.  
Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,28. Уч.-изд. л. 1,04.  
Тираж 100 экз. Заказ 133.

Отпечатано в типографии  
Издательско-полиграфического комплекса ДВГУ  
690950, г. Владивосток, ул. Алеутская, 56.

