

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ,
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ
ТНЦ СО РАМН

На правах рукописи

ТРУШКИНА
Ирина Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.00.09 -педиатрия

14.00.06 -кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Филиппов Г.П.
кандидат медицинских наук
Плотникова И.В.

Томск – 2005

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1 КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.	13
1.1 Факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у подростков.	14
1.2 Хронобиологические аспекты суточных ритмов артериального давления.	22
1.3 Варианты синдрома артериальной гипертензии в подростковом возрасте.	32
1.4 Центральная и периферическая гемодинамика и ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии	35
1.5 Эндотелиальная дисфункция, ее роль в становлении артериальной гипертензии	39
1.6 Инсулинорезистентность как основа метаболического синдрома при артериальной гипертензии	44
1.7 Принципы терапии артериальной гипертензии у подростков	46
ГЛАВА 2 ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
2.1 Клиническая характеристика обследованных подростков	49
2.2 Инструментальные методы исследования	60
2.3 Биохимические методы исследования	64
2.4 Методы статистического анализа	66

**ГЛАВА 3 ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ
ВЫРАЖЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И ЕГО СВЯЗЬ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ. (Результаты собственного
исследования и их обсуждение)**

- | | | |
|-----|--|------------|
| 3.1 | Регистр «артериальных гипертензий» подростков города Томска | 68 |
| 3.2 | Изменения суточного профиля артериального давления при артериальной гипертензии у подростков | 76 |
| 3.3 | Ремоделирование миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии | 95 |
| 3.4 | Диагностическая ценность велоэргометрической пробы при повышенном артериальном давлении | 105 |

**ГЛАВА 4 МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У
ПОДРОСТКОВ С ПОВЫШЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ**

- | | | |
|-----|--|------------|
| 4.1 | Маркеры метаболического синдрома при артериальной гипертензии у подростков | 109 |
| 4.2 | Активность симпато-адреналовой системы при артериальной гипертензии | 124 |
| 4.3 | Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия | 129 |

**ГЛАВА 5 ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА
ФОНЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И МАРКЕРЫ ЕЕ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В ПОДРОСТКОВОМ
ВОЗРАСТЕ.**

5.1	Динамика артериальной гипертензии на фоне немедикаментозной терапии	133
5.2	Вариант прогнозирования течения артериальной гипертензии у подростков без использования гипотензивной терапии	152
5.3	Изменения суточного профиля артериального давления на фоне лечения индапамидом	159
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	163
	ВЫВОДЫ	174
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	175
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	177
	ПРИЛОЖЕНИЯ	198

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DS- передне- заднее укорочение миокарда левого желудочка

NO- оксид азота

Std-стандартное отклонение

A- адреналин

АГ – артериальная гипертензия

АД- артериальное давление

ВНС – вегетативная нервная система

ВЭМ- велоэргометрия

ГБ-гипертоническая болезнь

ГБХ- гипертония белого халата

ГЛЖ- гипертрофия левого желудочка

ДАД- диастолическое артериальное давление

ДФН- дозированная физическая нагрузка

ЗС- задняя стенка

ИВ- индекс времени

ИММЛЖ- индекс массы миокарда левого желудочка

ИР- инсулинорезистентность

КВ- коэффициент вариабельности

КДР- конечный диастолический размер

КИГ-кардиоинтервалография

КСР- конечный систолический размер

ЛАГ-лабильная артериальная гипертензия

ЛЖ- левый желудочек

ЛП- левое предсердие

МЖП-межжелудочковая перегородка

МК- мочевая кислота

ММЛЖ- масса миокарда левого желудочка

МОК- минутный объем кровообращения

МС- метаболический синдром

НА- норадреналин
ОПСС- общее периферическое сопротивление
ОТМ-относительная толщина миокарда
ПАД – пульсовое артериальное давление
САД – систолическое артериальное давление
СВД- синдром вегетативной дисфункции
СИ – суточный индекс
СМАД-суточное мониторирование артериального давления
СНС –симпатическая нервная система
СрАД-среднее артериальное давление
ССС-сердечно-сосудистая система
СтНС- степень ночного снижения
ТГ- триглицериды
ТТГ- тест толерантности к глюкозе
ТФН- толерантность к физической нагрузке
УП- утренний подъем
ФВ –фракция выброса
ФР- факторы риска
ХС – холестерин
ХС- ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС -ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС -ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
УО- ударный объем
ЧСС-частота сердечных сокращений
ЮГС- юношеский гипоталамический синдром

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы среди населения всех стран мира. В России почти у 30% взрослого населения регистрируются показатели артериального давления (АД) превышающие норму (ВОЗ-МОГ,1999). Сведения о распространенности повышенного АД у детей и подростков весьма разноречивы и колеблются от 4,8 до 14,3%, причем половина детей имеет бессимптомное течение. По Томску этот показатель составляет 11% [75]. Тревожным фактом является ежегодный рост АГ среди лиц молодого возраста. Большинство исследователей признают наличие так называемого трекинга АД т.е. сохранение его уровня в последующие годы. В 33-42% случаев АД остается на прежнем уровне, а в 17-26% АГ носит прогрессирующий характер [6]. Таким образом, у каждого третьего ребенка, имеющего подъем АД, в последующем возможно формирование гипертонической болезни. Эти наблюдения могут служить достаточным обоснованием к ранней диагностике и проведению профилактики АГ посредством вмешательства в раннем возрасте. Для осуществления планов по профилактике и лечению АГ необходимо иметь четкие представления о механизмах развития данной патологии. При всем многообразии новых фактов, до сих пор не сложилось представление, которое охватывало бы развитие гипертензии от уровня молекулярно-клеточных изменений до формирования хронической гипертензии как результата последующей перестройки кровообращения соответствующему (повышенному) уровню системного АД. АГ- это синдром, характеризующийся повышением сосудистого тонуса, регуляция которого осуществляется на трех уровнях: на уровне центральной нервной системы, гуморальном и местном. По данным литературы известно, что на ранних этапах развития АГ большую роль в изменении регуляции сосудистого тонуса играет симпатическая нервная система. Работы, посвященные изучению влияния данной системы на сосуды в детском возрасте немногочисленны. Как известно, в детской популяции возникновение

эссенциальной АГ в основном свойственно подростковому возрасту, когда в организме ребенка происходит не только изменения нейровегетативных регулирующих влияний, но и наблюдается мощный гормональный всплеск. Довольно часто в этот период встречается синдром вегетативной дисфункции, где находит свое отражение активизация симпатической нервной системы, играющая одну из главных ролей при возникновении АГ. Но до сих пор нет четких диагностических критериев перехода синдрома вегетативной дисфункции к АГ. Изучение активности симпатической нервной системы у детей и подростков возможно приблизит нас к пониманию патогенеза АГ в детском возрасте.

О большой variability АД у детей и подростков в течение суток известно из многих работ отечественных и зарубежных авторов [67], но важность этих данных для клинической практики была оценена лишь недавно. Создание новой техники, позволяющей регистрировать кровяное давление непрерывно или через определенные интервалы времени в течение длительного периода, существенно расширило возможности в изучении регуляции АД и понимании особенностей его колебаний в течение суток. Однако в литературе имеются лишь немногочисленные данные [169] отражающие колебания АД у детей и подростков в течение суток и влияние гуморальных изменений на показатели суточного ритма АД. Вместе с тем остается актуальным вопрос взаимосвязи особенностей центральной гемодинамики, колебаний уровня гормонов и суточных ритмов артериального давления. Работ на указанные темы мало, проведены они были преимущественно у взрослых. В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных изучению указанной проблемы у подростков, поэтому изучение данной тематики считаем целесообразным и актуальным.

Цель исследования

Выявить особенности суточного профиля артериального давления при артериальной гипертензии у подростков и определить маркеры ее прогрессирования.

Задачи исследования

1. Изучить хронобиологические изменения в суточном профиле АД при артериальной гипертензии у подростков.
2. Выявить особенности нарушений центральной гемодинамики при различной степени выраженности артериальной гипертензии.
3. Исследовать гуморальный статус подростков с артериальной гипертензией в зависимости от нарушений суточного профиля АД и определить маркеры становления эссенциальной артериальной гипертензии.
4. Выявить предикторы неблагоприятного течения артериальной гипертензии в подростковом возрасте и разработать методы их ранней коррекции.

Научная новизна исследования

Научная новизна заключается в комплексной оценке центральной гемодинамики, эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома при разной степени выраженности артериальной гипертензии у подростков. Прослежено влияние нарушений циркадного профиля артериального давления на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и формирование

патологических типов его ремоделирования. Определена частота встречаемости компонентов метаболического синдрома и повреждения эндотелия при разной степени выраженности АГ и прослежена их взаимосвязь с нарушениями суточного профиля АД. Построена модель развития эссенциальной АГ у подростков. Обоснована целесообразность раннего начала гипотензивной терапии у подростков с выявленными предикторами неблагоприятного течения артериальной гипертензии. Изучено благоприятное влияние терапии индапамидом в течении трех месяцев на величину АД и его циркадный профиль.

Практическая значимость работы

Обосновано использование метода суточного мониторирования артериального давления у детей и подростков с повышением АД.

Предложены критерии диагностики эссенциальной артериальной гипертензии у подростков, позволяющие дифференцировать ее от синдрома вегетативной дисфункции, проявляющегося либо феноменом «гипертония белого халата», либо лабильной АГ.

Выявлены нарушения циркадного профиля АД, которые влияют на ремоделирование миокарда левого желудочка. Показана диагностическая значимость велоэргометрической пробы у подростков с повышением АД.

Определены маркеры развития эссенциальной артериальной гипертензии, которые позволяют прогнозировать течение АГ у подростков на ранних стадиях заболевания. Обоснованы целесообразность и сроки начала гипотензивной терапии при эссенциальной АГ у подростков. В качестве препарата выбора, эффективно влияющего не только на уровень АД, но и на его циркадный профиль, для лечения пациентов с эссенциальной АГ предложен индапамид с замедленным высвобождением.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации

1. Синдром вегетативной дисфункции, проявляющийся феноменом «гипертонии белого халата», либо лабильной АГ в трети случаев переходит в эссенциальную артериальную гипертензию. У подростков с эссенциальной АГ чаще встречается изолированная систолическая артериальная гипертензия.

2. Нарушение суточного профиля АД является определяющим фактором формирования гипертрофии миокарда левого желудочка и его ремоделирования. При эссенциальной АГ уже в подростковом возрасте отмечаются метаболический синдром, дисфункция эндотелия и поражение органов- мишеней.

3. Индапамид, являясь эффективным препаратом для лечения эссенциальной АГ у подростков, влияет на динамику величины АД и нормализует его суточный профиль.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практику научной и лечебной деятельности отделения детской кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН и кардиоревматологического отделения детской городской больницы № 2 г. Томска. Полученные данные используются в лекционном материале для студентов 6 курса на кафедре госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета. «Регистр артериальных гипертензий» используется в практической работе отделения детской кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН и отделении кардиоревматологии детской больницы №2 г. Томска.

Апробация работы. Материалы работы доложены на региональной конференции «Здоровье детей - наше будущее» (г.Томск, 2003 г. и 2004г.), на IV ежегодном семинаре «Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического

лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы»(г. Томск, 2003г.), V всероссийской конференции «Современные возможности Холтеровского мониторирования» (г.Санкт –Петербург, 2004г.), конгрессе детских кардиологов (г. Москва, 2004г.) и Российском национальном конгрессе кардиологов (г.Томск, 2004г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 в рецензируемых журналах и пособие для врачей «Артериальная гипертензия у подростков».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 199 печатных страницах, содержит 44 таблицы и 14 рисунков. Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 200 источников, из них 104 отечественных и 96 зарубежных и 2 приложений.

ГЛАВА 1

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. (Обзор литературы)

Артериальная гипертензия (АГ), оставаясь одним из самых распространенных заболеваний в мире среди взрослого населения является значимой причиной инвалидизации и летальных исходов лиц трудоспособного возраста. В структуре общей смертности доля осложнений АГ (инфаркт миокарда, мозговой инсульт и т.д.) достигает 40-50% [63]. В Российской Федерации по данным выборочных исследований 25-30% населения России страдает артериальной гипертензией [10]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что истоки АГ лежат в детском и подростковом возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы и артериального давления (АД) [42,57]. Определить распространенность повышенного АД у детей представляет определенные трудности, так как нормы артериального давления в детской популяции подвержены значительным колебаниям. Эпидемиологические исследования, проведенные как в России, так и в зарубежных странах не позволяют реально оценить ситуацию с распространенностью АГ среди детского населения. Так, по данным зарубежных исследователей, распространенность АГ среди детей и подростков варьирует от 3 до 44%, а по данным отечественных авторов, от 4,8 до 14,3% [11,49]. По городу Томску, согласно исследованию, проведенному в период 1998-1999 года, этот показатель составил 11% [76].

Несмотря на практически вековую историю изучения АГ, это заболевание и в настоящее время соответствует образному определению, сделанному

Американской ассоциацией сердца, - «молчаливый и таинственный убийца», этиология его остается неизвестной.

Развитие исследований по проблеме АГ, фундаментальные открытия и широкомасштабные эпидемиологические и клинические исследования привели к кризису рутинных представлений о природе заболевания, что потребовало пересмотра многих положений и взглядов на этиологию и патогенез АГ [14]. При всем многообразии новых фактов, до сих пор не сложилось представления, которое охватывало бы развитие гипертензии от уровня молекулярно-клеточных изменений до формирования хронической гипертензии как результата последующей перестройки кровообращения повышенному уровню АД.

1.1 Факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у подростков.

Артериальная гипертензия - мультифакториальное заболевание, в котором сочетается взаимодействие генетических и средовых факторов. Число факторов риска постоянно пополняется. На основании исследования популяций близнецов убедительно показано, что высокие цифры АД на 35% обусловлены генетическими факторами, на 15% зависят от факторов внешней среды и на 50% связаны с индивидуальной реакцией человека [14].

В настоящее время выделены факторы риска, способствующие развитию и прогрессированию первичной АГ у детей и подростков:

- наследственная отягощенность;
- низкая масса тела при рождении [160];
- патохарактерологические особенности личности;
- неблагоприятный психологический климат в семье и коллективе;
- избыточная масса тела;
- раннее наступление физической и половой зрелости;

- низкая физическая активность;
- низкий порог чувствительности к поваренной соли;
- нарушение липидного состава крови;
- симпатикотония и недостаточное вегетативное обеспечение;
- гиперурикемия;
- гипокинетический вариант гемодинамики с повышением периферического сопротивления;
- частые обострения хронических инфекций.

Наряду с хорошо изученными факторами риска рассматриваются и такие как: синдром обструктивного апноэ сна [162], психологические факторы - депрессия и тревога, а так же личностные факторы. При этом все более значимым становится понимание АГ как психосоматического заболевания [80, 191].

Риск развития АГ у каждого конкретного человека прямо пропорционален числу факторов риска и степени их выраженности. Важно отметить, что общий, глобальный риск, обусловленный рядом факторов риска, значительно больше простой суммы отдельных факторов.

Анализ современной литературы позволяет систематизировать доказательства того, что предшественники эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ), не проявляясь до подросткового возраста, имеют место уже на ранних этапах онтогенетического развития ребенка. Каждый третий ребенок, имеющий повышение АД в последующем страдает ЭАГ [34].

Показано, что АГ возникает в результате сложного взаимодействия факторов наследственности, семейной среды и внешних обстоятельств, причем патофизиологические механизмы формирования заболевания существенно различаются в зависимости от наличия или отсутствия семейного распространения гипертонической болезни (ГБ) в анамнезе.

По результатам исследований отечественных авторов риск развития эссенциальной АГ составляет 15-57% в том случае, когда один из родителей

страдает этим заболеванием, и 44-73%, когда заболевание имеется у обоих родителей. По данным когортного обследования 9914 пробандов лиц с АГ, проводимого в 1997 году в Японии [196,173], АГ наблюдалось у 29% пробандов в семьях которых только один родственник страдал гипертонической болезнью (ГБ), 37,6% - в семьях, где АГ была у двух членов семьи и число лиц с АГ возрастало до 47,3% в семьях, где 3 и более человек страдали АГ. И лишь 16,4% больных не имели отягощенной наследственности.

Одной из причин нарушения регуляции АД является длительное, чрезмерное психоэмоциональное напряжение, возникающее в условиях стрессовой ситуации [113,152]. Эта гипотеза впервые была выдвинута более 50 лет назад. Истоки АГ уходят в тот возрастной период, в котором более всего формируется характер человека, его высшая нервная деятельность. Долговременное воздействие отрицательных эмоций на гипоталамическую систему продолговатого мозга приводит к формированию астенического невроза. В результате чего АГ можно рассматривать как «болезнь неотреагированных эмоций». [44]

Отрицательные эмоции, стресс сопровождаются рядом нейрогенных изменений – повышением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, активности системы ренин-ангиотензин, дисбалансом электролитов, способствующих повышению АД [103]. На определенном этапе из звена адаптации эти реакции переходят в звено патогенеза. Наряду с центральной нервной системой в патогенезе АГ важная роль принадлежит системам нейрогуморальной регуляции.

С возрастом происходит неуклонное усиление холинергических (парасимпатических) влияний на сердечно-сосудистую систему (ССС). Однако, в период бурного роста организма и его формирования, в качестве новых функций наблюдается повышение симпатической активности. Максимум ее достигается в период физиологической гиперфункции гипофизарно-

гипоталамической системы и обусловлен процессами полового созревания и структурно- морфологического завершения физиологического развития.

Непосредственный механизм возникновения гипертензий складывается из трех основных компонентов: повышения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), минутного объема кровообращения (МОК) и объема циркулирующей крови, величина которых в значительной мере определяется активностью симпатической вегетативной нервной системы (ВНС). Усиление активности симпатической нервной системы (СНС) может привести к повышению АД вследствие разных механизмов- путем повышения сердечного выброса, вазоконстрикции резистивных сосудов, повышения реабсорбции натрия и наблюдается преимущественно у молодых лиц на начальных стадиях болезни [16,22,35].

В 1994 году В.Chamontin и соавторы [144] установили наличие выраженной корреляции между вариабельностью диастолического АД (ДАД), среднего уровня АД в ночное время и уровнем плазменных катехоламинов ($R=0,59$, $p<0,05$).

Установлено, что активность катехоламинов в плазме крови является маркером высокого риска кардио- и цереброваскулярных катастроф и даже в незначительных концентрациях они проявляют цитотоксичность, ассоциированную с пероксидацией клеточных мембран [144,152].

Несмотря на продолжительное изучение места и роли эндогенных катехоламинов в становлении и течении АГ, данные различных исследований достаточно противоречивы . L.Guasti [45,133] сопоставлял результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и уровень плазменных катехоламинов в течение суток. Выявлено, что уровни адреналина и норадреналина в крови больных с АГ в течение суток не отличались от таковых у здоровых лиц. Вместе с тем только содержание дофамина у больных АГ было достоверно выше, чем у здоровых.

А.Р. Schroeder и соавторы [45], изучая влияния гормонального и гемодинамического статуса на структуру сосудистого русла, выявил слабую, но статистически значимую связь между уровнем суточной экскреции катехоламинов с мочой и САД ($R=0,32$, $p=0,005$), отрицательная корреляция отмечена между уровнем катехоламинов и конечным диастолическим размером (КДР) левого желудочка ($R=-0.36$, $p=0.001$). Авторы пришли к выводу о том, что в развитии АГ существенную роль играет сложная взаимосвязь гуморальных и гемодинамических факторов, с одной стороны, и ремоделирование сосудов- с другой.

В.И. Маколкин и соавторы [53] изучали экскрецию катехоламинов и их метаболита –винилминдальной кислоты у пациентов с ГБ I стадии. На ранних стадиях развития заболевания обнаружена высокая активность симпатической нервной системы с повышением преобразования дофамина в норадреналин и увеличением суточной экскреции винилминдальной кислоты. Предполагается, что увеличение соотношения норадреналин/дофамин может служить маркером АГ.

Исследования на близнецах показали, что 50% плазменного уровня катехоламинов определяется генетической предрасположенностью. Уже у нормотензивных лиц с отягощенной наследственностью наблюдаются более высокие показатели спилловера норадреналина в сравнении с теми, кто имеет практически здоровых родителей [24,30].

Одним из ведущих факторов риска развития ЭАГ является ожирение. Согласно данным ВОЗ, около 30% жителей Земли, из них 16,8% - женщины и 14,9%- мужчины имеют избыточную массу тела [34]. По данным ряда авторов заболеваемость ожирением в экономически развитых странах встречается в среднем у 12-14% детского населения [38,40,153,194]. В России распространенность избытка массы колеблется от 5,6 до 18,6% в общей популяции детей и подростков [160]. Связь ожирения и АГ изучалось Фремингемским исследованием, которое охватило более 1 млн. человек. По

данным этого исследования у лиц среднего возраста с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальным весом [194].

Повышение индекса массы тела сопровождается повышением уровня систолического и диастолического АД. Каждые лишние 4,5 кг характеризуются повышением систолического АД (САД) на 4,4 мм рт ст у мужчин и 4,2 мм рт ст у женщин [174]. Кроме определения избытка жировой ткани, любое ожирение требует оценки характера распределения жира, так как пациенты, включая детей и подростков, с преобладанием абдоминального ожирения показывают более высокие цифры АД. Абдоминальный (центральный) тип ожирения развивается при снижении чувствительности гипоталамо-гипофизарной зоны к тормозящему влиянию кортизола, в результате развития гиперкортицизма. Именно этот факт является принципиальным отличием абдоминального ожирения от глютеофemorального. При увеличении доли жира более чем на 26% от массы тела все пациенты могут считаться инсулинорезистентными [40]. Помимо нарушения липолиза/ липогенеза, приводящих к нарушениям липидного профиля и постпрандиальной гиперлипидемии, в последние годы жировая ткань рассматривается, как эндокринный орган. К числу секретируемых адипоцитами биологически активных веществ относятся и компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Висцеральная жировая ткань значительно более чувствительна к липолитическому эффекту катехоламинов, чем к стимулирующему липогенез влиянию инсулина. Висцеральному ожирению сопутствуют гормональные нарушения: повышения уровня кортизола, тестостерона и андростендиона у женщин, катехоламинов и инсулина, и снижение тестостерона у мужчин и соматотропного гормона как у мужчин, так и у женщин [148,153].

Кроме того, ожирение ведет к нарушению липидного спектра сыворотки крови. Информация в отношении взаимосвязи АД с нарушениями в липидном спектре крови противоречивы [114,129]. В ряде работ были выявлены корреляции АД и содержанием общего холестерина (ОХ) сыворотки крови

[114,149]. Риск развития сосудистых заболеваний сердца, мозга, других органов оценивается по содержанию в крови ОХ, холестерина в структуре ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) и ЛПВП (липопротеиды высокой плотности), а также триглицеридов (ТГ).

Последнее время исследователи стали обращать внимание на такой показатель обмена веществ в организме человека как мочевая кислота (МК) и взаимосвязь повышения ее уровня и развитие первичной АГ [27,40]. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови определяется по уровню конечного продукта пуринового обмена - мононатриевого урата. Нормальный уровень МК у взрослых составляет по данным литературы 6,57 мг/дл у мужчин и 6,65 мг/дл у женщин. Установлено, что от 25 до 40% взрослого населения с нелеченной АГ имеют повышенный уровень МК [40]. Более того, гиперурикемия может быть рассмотрена как один из ранних маркеров развития ГБ [55]. Два недавно завершившихся длительных эпидемиологических исследования, в которые включались пациенты с артериальной гипертонией, выявили сильную независимую связь исходного уровня МК с сердечной заболеваемостью и смертностью. Увеличение уровня МК на 1 мг/дл увеличивает частоту сердечнососудистых событий на 10% у пациентов с АГ, что равноценно повышению САД на 10 мм рт.ст. или повышению уровня холестерина на 20 мг/дл [195]. В некоторых популяционных исследованиях наблюдалась связь гиперурикемии с САД и ДАД [7,40]. Предполагают, что существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым МК может играть патогенетическую роль в развитии сердечнососудистой заболеваемости или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не подтвержден. Очевидно, что повышенный уровень МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и способствует липидной пероксигенации. Предполагают, что повышение уровня МК отражает повреждение эндотелия [23]. В эндотелиальных клетках присутствует

ксантиноксид, который является генератором свободных кислородных радикалов. МК и ксантиноксид определяются гораздо в большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. Если этот механизм верен, то повышение МК может быть точным маркером биологического феномена, тесно связанного с прогрессированием атеросклероза, не являясь непосредственно причиной развития процесса сосудистого повреждения, в котором может быть виновен ксантиноксид [6].

Во многих исследованиях обнаружено, что уровень МК связан с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией. Более сильная связь была выявлена именно с триглицеридами (ТГ), а не с холестерином, что привело к предположению, что ТГ являются промежуточным звеном между повышением уровня МК и повышением уровня ОХ. Была отмечена слабая связь между уровнем МК и ЛПВП. Имеются данные об увеличении уровня мочевой кислоты при выбросе катехоламинов [20,40,55].

У детей с первичной АГ пуриновый обмен изучался единичными авторами. Учеными из медицинского колледжа г. Хьюстона установлена четкая корреляция между содержанием мочевой кислоты и артериальным давлением подростков. Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови более 5,5 мг/дл отмечено у 89% подростков с первичной гипертензией и 30% с вторичной гипертензией. У детей с транзиторной АГ и феноменом «гипертонии белого халата» у детей с нормальным АД уровень МК был в пределах нормы [145]. По данным отечественных авторов у здоровых детей средний уровень МК сыворотки крови составляет $0,240 \pm 0,003$ ммоль/л (0,168-0,308 ммоль/л). За верхнюю границу нормы у мальчиков принимают величину 0,300 ммоль/л, а у девочек 0,276 ммоль/л. При изучении уровня мочевой кислоты в семьях подростков с АГ, показано, что в 91% случаев гиперурикемия и АГ носили однонаправленный характер [78]. Учитывая выявленные корреляции в практической работе этот показатель можно использовать как критерий формирования группы риска по АГ.

По данным ретроспективного наблюдения за подростками одного из учебных заведений Японии [192] в течении 17 лет у 44,6% артериальная гипертензия сохранялась и имела прогрессирующий характер, и только в 9,2% случаев это впервые возникшая АГ. При обследовании больных с синдромом артериальной гипертензии, не получавших гипотензивной терапии через 20 лет у 17,1% заболевание прогрессировало, а в 35,5% случаев подверглось спонтанной регрессии.

1.2. Хронобиологические аспекты суточных ритмов артериального давления.

Физиологические ритмы являются одной из основных форм проявления жизнедеятельности и наблюдаются у всех живых организмов на всех уровнях организации живой материи — от субклеточных структур до целостного организма. В настоящее время общепризнанно, что ритмичность биологических процессов является фундаментальным свойством живой материи и составляет сущность организации жизни. Наибольшее значение для организма имеет циркадный ритм. Этот околосуточный ритм (20-28 часов) есть то общее для самых разных клеток, тканей и органов, что объединяет их в единую, координированную во времени живую систему. Артериальное давление - один из более чем 300 физиологических процессов в организме, подчиненных суточным ритмам [78].

Метод измерения АД по тонам Короткова исторически доказал свою клиническую ценность для диагностики и прогнозирования течения АГ. Однако этот метод представляет «менее, чем микроскопическую часть от тысяч значений этого показателя, характеризующих 24- часовую профиль артериального давления» [50]. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ для постановки диагноза «артериальная гипертензия» в детском и подростковом возрасте необходимо как минимум трижды произвести измерение АД с

соблюдением всех методических требований с интервалом не менее 1 недели между каждыми измерениями [20].

Сэр Джордж Пикеринг показал непрерывность распределения АД в популяции и, следовательно, невозможность определения четкой границы между нормальным и повышенным уровнем АД [11,194].

Рутинное измерение АД не всегда отражает многообразие колебаний данного параметра на протяжении суток под влиянием различных факторов, а так же уровень АД в ночное время. Однократное измерение АД в произвольный момент времени недостаточно точно отражает его истинную величину [145], его использование может повлечь как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты диагностики АГ. «Клиническое» АД по результатам однократного измерения объясняет только 36% изменений суточного АД, при его использовании в 20-40% случаев имеет место гипердиагностика АГ [170].

Для выявления периодичности и оценки параметров ритма согласно теореме Котельникова- Шеннона требуется, чтобы длина ряда была минимум в 2 раза больше длины выявляемого периода [41], т.е. для изучения циркадного ритма необходима регистрация показателей в течение 48 часов. Такое длительное исследование весьма обременительно для пациента, поэтому в клинике используется 24 часовое мониторирование АД. При этом невозможно корректно определить параметры циркадного биоритма, поэтому используют статистические оценки вариационного ряда.

Определение АД в течение суток является наиболее информативным методом в изучении хронобиологических показателей [49,50]. СМАД с успехом используется во взрослой популяции, однако этот метод в настоящее время, практически, не применяется в педиатрии. Внедрение СМАД в практику педиатра заставило пересмотреть трактовку понятия «нормы АД» и расширило представление о патологических состояниях, при которых нарушается регуляция АД. Даже среди взрослого населения критерии АГ носят условный

характер. Еще сложнее обстоит дело с оценкой уровня АД у детей и подростков [50,152]. Для определения нормативных уровней АД проводятся массовые исследования детей и подростков. По результатам этих данных составляются таблицы перцентильного распределения величин АД в зависимости от пола, возраста и антропометрических данных. Наиболее важными детерминантами АД у детей и подростков, по данным исследований, являются не столько возраст, сколько вес и рост [197].

При анализе суточных данных невозможно ограничиться простым нормативом для верхней границы нормы, так как общеизвестно, что АД в разное время суток имеет закономерные отличия. Принято деление 24-часового периода на два отрезка: период покоя и период активности, которые рассчитываются по индивидуальному дневнику пациента. Возникают определенные трудности при выборе «нормальных» значений для диагностики АГ у детей и подростков. Величина АД тесно связана с возрастом, полом, весом и толщиной подкожно-жирового слоя ребенка [75]. У детей, как и у взрослых АД варьирует в широких пределах в течение дня в зависимости от физической, эмоциональной нагрузки и других факторов. Однако нельзя забывать о пубертатном периоде, когда в организме подростка происходит мощная гормональная перестройка, которая не может не влиять на физиологические ритмы всего организма, включая АД. Эта изменчивость делает диагностику АГ у подростков трудной задачей. В 1987 году экспертами Рабочей группы по контролю АД у детей и подростков (США) были предложены таблицы перцентильного распределения АД в зависимости от пола, возраста и перцентилей роста. Установлено, что подход, учитывающий различный рост при одном и том же возрасте, позволяет более точно классифицировать величину АД [174].

В 1996 году экспертами Рабочей группы Национального института сердца, легких и крови (США) введена определенная терминология по отношению к АД у детей и подростков [184].

Нормальное артериальное давление – САД и ДАД, уровень которого находится в пределах 10-го и 89-го перцентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Высокое нормальное АД- САД и ДАД, уровень которого находится в пределах 90-го и 94-го перцентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Артериальная гипертензия – определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Средние значения АД, используемы для интерпретации СМАД, были предложены зарубежными авторами [Soergel M.S.,Kirchtein M., Busch C. Et al] в 1997 году по данным 24- часового мониторинга в результате мультицентрового исследования, включающего 1141 субъект [177,194].

Данные СМАД позволяют проводить расчет не только средних величин АД за определенный промежуток времени, но и вычислять дополнительные нагрузочные индексы, скорость повышения АД и т.д., имеющие самостоятельную диагностическую и прогностическую ценность.

Анализ составляющих суточного профиля АД основан на его разделении на постоянную (среднюю по времени) и переменную составляющие. Переменная составляющая, в свою очередь, подразделяется на «циркадный ритм» и «вариабельность». «Циркадный ритм»- это относительно медленные регулярные и устойчивые колебания АД в течение суток. «Вариабельность»- это случайные изменения АД. Колебания АД могут быть кратковременными, долговременными - от нескольких секунд до нескольких часов (суточная вариабельность), сезонными и годовыми. Краткосрочная вариабельность имеет две составляющие: регулярную, свойственную параметрам сердечно-сосудистой системы и нерегулярную, меняющуюся за счет факторов окружающей среды и зависящую от периодов умственной и физической

активности. Долговременная суточная вариабельность АД находится под контролем автономной нервной системы. Это вызывает рост АД после пробуждения и его постепенное снижение в течение дня. Данный ритм не является эндогенным и тесно связан с периодами умственной и физической активности, а так же отдыха и сна. Существует несколько составляющих вариабельности АД, которая имеет сложную систему многоуровневой регуляции.

Определение вариабельности предполагает оценку отклонений АД от кривой суточного ритма, но на практике наиболее употребим упрощенный показатель - стандартное отклонения от среднего значения АД (STD в англоязычной литературе) и коэффициент вариации (КВ) АД. Предельно допустимые значения для заключений о повышенной вариабельности находятся в стадии разработки. Суточная вариабельность здоровых лиц в возрасте 20-60 лет составляет около 10% от среднего уровня САД и ДАД. По данным исследования 1996 года [199] средняя величина КВ для САД составила 11,9/9,5 мм рт ст (день/ночь) При этом в группе гипертоников с повышенной вариабельностью САД частота сердечно-сосудистых осложнений выше на 60-70%. В качестве временных нормативов у взрослых пациентов приняты критические значения стандартного отклонения:

для САД - 15/15 мм рт.ст. (день/ночь),

для ДАД - 14/12 мм рт.ст. (день/ночь).

По данным Манссiа G. [166] у детей следует использовать следующие нормы КВ, рассчитанного по формуле: $КВ = \frac{STD}{\text{среднее АД}} \cdot 100\%$

КВ САД = 15,2% днем

14,7% ночью

КВ ДАД = 13,3% днем

11,3% ночью

Пациенты относятся к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений. Для больных

ЭАГ характерна большая вариабельность АД. Показатель стандартного отклонения АД свидетельствует о степени «нестабильности» АД в исследованный промежуток времени, но не дает ответа на вопрос, является ли эта нестабильность связанной с каким-либо (например, циркадным) ритмом, либо является атрибутом хаоса. Ряд авторов связывает увеличение вариабельности с повышением среднесуточных показателей АД. Вариабельность АД увеличивается за счет кратковременной компоненты колебаний САД, перепад давления день-ночь имеет тенденцию к уменьшению. Противоречивость получаемых при исследовании вариабельности АД данных можно объяснить гетерогенностью артериальных гипертензий, различиями между исследуемыми группами и разными методическими подходами к оценке этого параметра [65,79,147]. Повышенная вариабельность АД тесно коррелирует с аномальной геометрией ЛЖ, тяжестью ретинопатии и уровнем креатинина сыворотки [135].

В формировании вариабельности АД участвуют биоритмы различных структур организма, включая центральную нервную систему, сердце, сосуды, гормоны [65]. На уровне центральной нервной системы играет роль суточная периодичность возбуждения и торможения в коре головного мозга и ретикулярной формации. Циркадная ритмика деятельности вегетативной нервной системы обстоятельно изучалась в течение последних 25 лет. Имеющиеся литературные данные в основном сводятся к выводу, что активность симпатической нервной системы у человека преобладает днем, а парасимпатической ночью [122,158,166]. При этом СНС играет активную роль в регуляции АД. Большинство механизмов нейрогуморальной регуляции АД и ЧСС претерпевают циркадно-зависимые изменения и играют роль в формировании эндогенного компонента, ритма двигательной активности и сна и экзогенного компонента, более подверженного влиянию окружающей среды и случайных факторов. Влияние внешних стимулов на синтез и высвобождение медиаторов модулирует лежащий в основе циркадный ритм [105,108].

Механизмы регуляции АД, как следует из формулы Пуазейля, осуществляются через влияние на:

1. Силу сердечных сокращений, сердечный выброс, объем кровотока;
2. На величину общего периферического сопротивления, что достигается главным образом изменением сосудистого тонуса и диаметра резистивных сосудов [9,196,171].

Многообразие нервных и гуморальных влияний формирует многоуровневые системы такие как, например, гипоталамо- гипофизарно- надпочечниковая, ренин- ангиотензин- альдостероновая, причем в каждом звене такой системы, как правило, обнаруживается околосуточная ритмичность. При обзоре соответствующей литературы интересным представляется наблюдение, что у человека большинство механизмов регуляции АД действуют в унисон, таким образом, что максимальная активность факторов, оказывающих понижающее АД действие, как правило, приходится на ночной отрезок, и наоборот [175]. Предполагается генетическая детерминированность циркадного ритма с нахождением центра регуляции изменений АД в I хромосоме рядом или в составе гена ангиотензиногена [65]. На гормональном уровне отмечены суточные колебания уровней содержания ряда гормонов в плазме крови : катехоламинов, альдостерона, кортизола, мелатонина и др. Обнаружена зависимость между уровнем АД и концентрацией норадреналина , показана схожесть изменений концентраций адреналина и норадреналина в моче с колебанием АД в течении суток. Концентрация адреналина и норадреналина плазмы имеют околосуточный ритм с акрофазой в утренние часы[158]. Этот ритм сохраняется при исключении ритма активности и пребывания испытуемого круглосуточно в лежачем положении.

Многие физиологические показатели имеют акрофазу в дневное время и минимальные значения в ночные часы. Эта же закономерность присуща и суточной динамике АД [65].

Систолическое АД у здоровых детей увеличивается с раннего утра, достигает пика днем и постепенно снижается с этого времени. О циркадном (суточном) ритме принято судить по степени ночного снижения АД. По данным исследований [198] проявления циркадного ритма АД у здоровых детей возрастало с 50% у 10-12-летних до 90% у 13-15-летних, что наводит на мысль о взаимосвязи циркадного ритма АД и пубертата [50]. Оптимальной признается степень ночного снижения (СтНС) АД 10-20% по сравнению с дневным уровнем. Снижение степени ночного снижения АД проявляется устойчивым повышением АД в ночное время, что потенциально опасно как фактор повреждения органов-мишеней.

На основании данных о степени ночного снижения АД применяют схему классификации больных (отдельно по критериям САД и ДАД):

1. Нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе “dipper”) - $10\% < \text{СтНС САД} < 20\%$. 10% уровень снижения АД был предложен в Берлине в 1990 году Международной согласительной конференцией по непрямому амбулаторному мониторингованию АД. Верхний -20% предел оценен относительно недавно, на основании анализа эпизодов ишемии миокарда и признаков нарушений церебрального кровообращения в ночные часы [150,159].

2. Недостаточная степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе “non-dipper”) - $0 < \text{СтНС САД} < 10\%$

3. Повышенная степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе “over-dipper”) - $20\% < \text{СтНС САД}$

4. Устойчивое повышение ночного АД (в англоязычной литературе “night-picker”) – $\text{СтНС САД} < 0$

Снижение СтНС ниже оптимального уровня может наблюдаться у пациентов с ЭАГ, при злокачественном течении АГ, хронической почечной недостаточности, вазоренальной гипертензии, синдроме Кушинга, застойной сердечной недостаточности и некоторых других состояниях. Некоторые авторы связывают резкий утренний подъем АД с активацией в эти часы-адренорецепторов сосудов [141]. У больных с начальными стадиями ЭАГ имеется более высокая амплитуда колебаний АД по сравнению со здоровыми при сохраняющемся снижении АД в ночное время и повышении его днем. Прогрессирование заболевания приводит к стойкому повышению АД днем и отсутствию ночного снижения АД.

Basset A. et al [175] оценивали циркадные ритмы АД и пульса в эксперименте на животных. Авторы показали, что нон-дипперы имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Нарушенный циркадный ритм при ЭАГ отмечается у 10-15% , а при симптоматических АГ у 50-95% больных [65], что позволяет использовать суточный индекс АД в качестве важного диагностического и прогностического критерия.

Вероятно существуют наиболее неблагоприятные часы для подъема АД (когда подъем АД на определенную величину чреват наихудшими последствиями для организма)- часы «хроночувствительности» и, в противоположность им- часы «хронорезистентности» [30].

Для количественной оценки величины "нагрузки давлением", оказываемой на органы-мишени повышенным давлением, предложены величины, которые в англоязычной литературе получили названия "pResuRe load" и "area under curve". В русскоязычной литературе предложены для них термины индекс времени (ИВ), и индекс площади [50,101].

Показатель ИВ определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают критический ("безопасный") уровень. ИВ гипертензии или "доля повышенного артериального давления" позволяет

оценить время повышения АД в течение суток. Этот показатель рассчитывается по проценту измерений, превышающих нормальные показатели АД за 24 часа или отдельно для каждого времени суток. В качестве критерия АГ у детей и подростков в дневной период времени принимают значения 95 перцентиля для соответствующего пола, возраста и роста, а в ночной период - величину АД на 10% меньшую, чем в дневное время. ИВ гипертензии у здоровых детей и подростков не должен превышать 25%. При лабильной АГ ИВ гипертензии составляет от 25 до 50%. Стабильная АГ диагностируется при индексе времени гипертензии не менее 50% в дневное и/или ночное время.

В соответствии с концепцией «*hyperBaric impact*» дополнительная нагрузка на стенки артерий и неблагоприятное воздействие на органы- мишени зависят от длительности и степени повышения АД по сравнению с «безопасным уровнем» [120]. Существует так же понятие хронобиологического индекса времени, который в отличие от ИВ лишен эффекта насыщения, который достигается при значениях суточного САД выше 150 мм рт ст, когда значения ИВ САД оказываются значительно выше 95 перцентиля и перестают коррелировать с последующим ростом среднесуточного САД. У лиц с мягкой АГ, при среднесуточном АД незначительно выше нормы, ИВ уже превышает 50% от общего времени измерения, тогда как хронобиологический индекс времени составляет порядка 20%, что больше соответствует представлениям о пороговом нормативе.

Наиболее полный и правильный ответ на вопрос о том, каким образом должна быть представлена норма с учетом особенностей 24- часового ритма АД, может быть дан только с позиций хронодиагностики. Нормативная хронокарта показателя - хронодезм является отображением коридора динамической нормы физиологического показателя с учетом характеристики спектрального состава биоритмов данного показателя и его общей variability, а так же возрастных особенностей его хроноструктуры и позволяет проводить расчет нагрузочных индексов более эффективно и точно

[121]. При разработке нормативных хронодезмов следует учитывать не только возраст, пол и режим дня, но и климатогеографические особенности региона проживания, т. к. суточная динамика АД может в значительной степени зависеть от фотопериодизма и температуры окружающей среды. Поэтому желательно нормативные хронокарты создавать в каждом регионе.

Полученные при хронобиологических и хрономедицинских исследованиях данные позволили выделить в развитии АГ свойственную ранним стадиям заболевания фазу «амплитудной гипертонии», характеризующуюся увеличением вариабельности АД в течении суток, и фазу «мезор- гипертонии», при которой повышается средний суточный уровень АД [115]. Доказано, что показатели СМАД теснее коррелируют с профилем отца [187].

1.3. Варианты артериальной гипертензии в подростковом возрасте.

В последние годы в отечественной литературе все шире используется термин «артериальная гипертензия» для обозначения состояния с повышенным АД у детей и подростков [6,49,92]. Если говорить о повышенном АД в детском возрасте, то оно встречается менее часто, чем у взрослых, но важно отметить, что повышенное АД у детей коррелирует с АГ в ранней взрослой жизни [75].

Значительное количество работ в мировой литературе посвящено современным аспектам разработки диагностических критериев АГ [86,92,175]. В настоящее время благодаря результатам анализа СМАД появилась возможность выделить разные варианты течения АГ. Прежде всего, повышение АД может носить постоянный и временный (периодический) характер. В связи, с чем выделяется стойкая и нестойкая АГ (лабильная).

В 1984 году Kleinort [147] впервые описал феномен « гипертонии белого халата» (ГБХ), при котором повышение АД обычно провоцируется

пребыванием пациента в условиях клиники, тогда как дома, в знакомой обстановке, показатели АД значительно ниже или имеют нормальные значения. Ряд авторов [24,127,174] выделяют еще, так называемую, «маскировочную гипертонию», при которой в клинике АД нормальное, а в амбулаторных условиях – повышенное. PickeRing T.G. с соавторами исследовали частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с различными формами АГ [174]. При «маскировочной» АГ выявлен больший процент случаев сердечно-сосудистых осложнений, чем при стабильной АГ. Это объясняется трудностями диагностики данного состояния и, как следствие, отсутствия адекватного, своевременного лечения. Бельгийские ученые Celis H. с соавторами провели аналогичное исследование в отношении ГБХ- и пришли к выводу, что прогноз при ГБХ более благоприятный, чем при стабильной АГ [118].

В свою очередь, устойчивая или стабильная АГ, для которой характерно стабильное повышение АД, независимо от места пребывания пациента – домашние условия или нахождение в лечебном учреждении в зависимости от этиологии подразделяется на 2 группы :

1. Эссенциальная АГ (первичная АГ, гипертоническая болезнь);
2. Симптоматическая АГ (вторичная АГ).

Причиной симптоматической АГ является какое-либо заболевание, устранение которого приводит к исчезновению АГ. Соотношение первичной и вторичной гипертензий различно в разные возрастные периоды. Так, у детей младше 10 лет пропорциональное соотношение первичной и вторичной АГ составляет 1:10. А в подростковом возрасте больший удельный вес составляет именно первичная АГ [184].

На сегодняшний день нет утвержденной классификации АГ у детей и подростков. Существует несколько подходов к классификации повышенного АД у детей и подростков. Наиболее популярны классификация Е.Надеждиной, разработанная на основе классификации А. Меснякова и классификация, предложенная И. Леонтьевой с соавторами [47,81]. По классификации

Е. Надеждиной выделяется 3 стадии АГ, каждая из которых подразделяется на две фазы: А и Б.

При АГ IA стадии наблюдается непостоянное повышение САД. У трети больных регистрируются признаки гиперфункции левого желудочка, без гипертрофии миокарда. Изменения на глазном дне отсутствуют. Данная стадия рассматривается как предгипертоническое состояние, когда жалобы у ребенка, как правило, отсутствуют.

Стадия IB характеризуется более значительным повышением САД (160-170 мм рт ст), нарастание среднего и гемодинамического давления и нормальным уровнем ДАД. Имеются признаки гипертрофии миокарда и ангиопатия сетчатки у трети пациентов. Жалобы носят более постоянный характер.

При АГ IIА стадии повышение АД, как САД, так и ДАД, носит стойкий характер. Более выражены изменения сосудов глазного дна.

Стадии IIБ и III у детей и подростков встречаются крайне редко и рассматриваются как вариант злокачественного течения АГ.

Более современной признана классификация И. Леонтьевой с коллегами. По результатам обследования детей и подростков с синдромом АГ авторы выделили 3 клинко-патогенитических варианта повышенного АД:

1. феномен «гипертонии белого халата»;
2. лабильная артериальная гипертония (ЛАГ);
3. стабильная артериальная гипертония.

Феномен ГБХ и ЛАГ возникают на фоне синдрома вегетососудистой дистонии (ВСД). А стабильную АГ авторы расценивают как проявление гипертонической болезни.

Согласно данной классификации выделяется 2 степени АГ:

I степень- средние уровни САД и/или ДАД при трехкратном измерении равны или превышают не более чем на 10 мм рт ст значения 95-го перцентиля для соответствующего пола, роста и возраста.

II степень- повышение САД и/или ДАД при трехкратном измерении равны или превышают значения 95-го перцентиля для соответствующего пола, роста и возраста более чем на 10 мм рт ст.

Диагноз ГБ предлагается выставлять подросткам 16 лет и старше только в случае сохранения АГ в течении одного года и более. Пациентам младше 16 лет диагноз ГБ выставляется только при наличии поражений органов- мишеней.

По результатам 20- летнего наблюдения ряд исследователей выявили, что переход в ГБ происходит у трети лиц с выявленным повышением АД в юношеском возрасте. Это обуславливает необходимость раннего выявления АГ, своевременного лечения и динамического наблюдения [25,56,165].

1.4 Центральная и периферическая гемодинамика и ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии.

В последние годы клиницисты уделяют большое внимание процессам структурно- геометрической и функциональной перестройки сердца и сосудов при различной патологии, определяемой термином «ремоделирование». Под ремоделированием понимается адаптивная модификация функции и морфологии сосудов и миокарда ЛЖ [15]. Эти изменения включают в себя процессы гипертрофии миокарда, дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии, нарушению систолической и диастолической функций, которые предшествуют клиническим проявлениям сердечной недостаточности и являются предвестниками и предикторами декомпенсации сердечной деятельности. Согласно имеющимся данным литературы основным проявлением структурно- геометрических изменений левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая формируется как адаптивная реакция миокарда на нагрузку давлением и обеспечивает поддержание соответствия сократительной функции ЛЖ

возросшей нагрузке [139,168]. ГЛЖ рассматривается как адаптационная реакция на хроническое повышение системного давления. В то же время, по данным литературы, описаны случаи, когда ГЛЖ предшествует развитию АГ. Так, например, описана ГЛЖ у лиц с нормальным АД, но с отягощенной наследственностью по развитию артериальной гипертензии [176].

Тем не менее, по мнению ряда авторов, при высоком АД анатомические изменения ЛЖ не всегда сопровождаются увеличением ММЛЖ. В большинстве наблюдений изменяется геометрия ЛЖ (увеличиваются или уменьшаются размеры его полости) при отсутствии изменений ММЛЖ. Такие изменения характеризуются термином – «ремоделирование» [91,168].

Ремоделирование левого желудочка – это прогрессирующее увеличение толщины его стенки, дилатация полости, а так же изменение его геометрии. Существует несколько подходов к выделению различных типов геометрических изменений ЛЖ при АГ [82,83,91,168]. Для оценки характера ремоделирования сердца у взрослых используют показатели индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины миокарда (ОТМ). Выделяют 4 типа структурно-геометрических изменений ЛЖ [138]. В соответствии с принципом Ganau выделяют: концентрическое ремоделирование ЛЖ (ОТМ $>0,45$, ИММЛЖ < 150 г/м² – у мужчин и < 120 г/м² – у женщин); концентрическую гипертрофию (ОТМ $> 0,45$, ИММЛЖ соответственно > 150 и 120 г/м²); эксцентрическую гипертрофию (ОТМ $< 0,45$, ИММЛЖ >150 и 120 г/м²). Геометрию ЛЖ оценивают как нормальную при ОТМ $< 0,45$, ИММЛЖ < 150 и 120 г/м². Анализ этих показателей у подростков не позволяет оценить характер гемодинамических изменений в миокарде, поскольку эти показатели еще не достигают величины взрослых. У здоровых подростков развитие сердечно-сосудистой системы происходит неравномерно. Возрастная эволюция показателей центральной гемодинамики юношей 14-18 лет характеризуется нарастанием уровня ударного, минутного объемов и снижением общего (ОПСС) и удельного периферического сопротивления

сосудов. У девушек 14-16 лет данные параметры имеют так же тенденцию к росту, а в 17-18 лет данные параметры не меняются [47].

У подростков с высоким нормальным АД и ЛАГ отмечается увеличение абсолютной и относительной толщины стенок, ММЛЖ при сохранении диаметра и объема его полости, что может свидетельствовать о начальных проявлениях ремоделирования миокарда у данных лиц [130].

На развитие ГЛЖ, обусловленной АГ, влияют как гемодинамические (АД, гидростатическое давление, процессы вазоконстрикции), так и не гемодинамические факторы (катехоламины, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, ренин-ангиотензиновая система, ожирение). Эти параметры могут служить ранними маркерами развития гипертрофии миокарда.

Неблагоприятные влияния на функционирование сосудистого русла оказывает повышенная вариабельность АД т. к. увеличивается нагрузка на миокард, что может способствовать гипертрофии кардиомиоцитов. По результатам ряда исследований характер ремоделирования миокарда ЛЖ различен у лиц с нормальной и повышенной вариабельностью АД. У пациентов с нормальной вариабельностью АД гипертрофия ЛЖ имеет концентрический характер, сопровождается утолщением стенок при нормальном или уменьшенном размере полости ЛЖ, а при повышенной вариабельности АД отмечается эксцентрический характер гипертрофии с увеличением полости ЛЖ и уменьшением относительной толщины стенок миокарда. Так же выявлена взаимосвязь между средними значениями систолического и пульсового давления и индексом массы миокарда ЛЖ, толщиной интимы и меди и площадью поперечного сечения сонных артерий [123,137,150].

Выделение типов ремоделирования ЛЖ при АГ имеет огромное практическое значение т. к. предопределяет течение, прогноз и выбор тактики

лечения. Кроме изменений центральной гемодинамики при повышенном АД наблюдаются изменения периферического сосудистого русла [172].

Роль АД состоит в поддержании адекватного тканевого перфузионного давления, так называемого среднего АД (СрАД). Последнее является производной сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов и считается постоянным в течение сердечного цикла. На уровне прекапиллярных артериол СрАД «ответственно» за стабильное распределение кровотока по тканям и органам. ОПСС зависит от площади поперечного сечения артериол и мелких артерий [169]. АГ классически связывают с уменьшением калибра и/или количества артериол, что приводит к повышению ОПСС. Однако определение АД как произведения ОПСС и сердечного выброса не принимает в расчет того факта, что и АД и артериальный кровоток флюктуируют в течение сердечного цикла, и отражением максимума этих колебаний являются систолическое и диастолическое АД. САД определяется выбросом из ЛЖ и эластическими свойствами артерий (артериальной податливостью или жесткостью). ДАД зависит от временной константы (произведение ОПСС и артериальной податливости) артериальной системы и диастолического интервала [4]. Эластические свойства и жесткость артерий являются важной детерминантой, определяющей повышение САД и снижение ДАД. Их показатели больше отражают изменения структуры и функции артерий, чем нагрузку давлением как таковую. Микроциркулярное русло «является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гемостаз» [93].

Структурно-функциональной основой ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии является гипертрофия гладкомышечных клеток в широких сосудах и их гиперплазия в микрососудах. Характер и степень выраженности этого явления зависят от трех фундаментальных процессов: клеточного роста, клеточной миграции и продукции межклеточного вещества.

1.5. Эндотелиальная дисфункция, ее роль в становлении артериальной гипертензии.

Внимание исследователей в области фундаментальной кардиологии привлекают клеточные механизмы регуляции АД. При изучении клеточных механизмов реализации сужения сосудов определена значительная роль эндотелию сосудистой стенки как звена передачи импульсов к гладкомышечным клеткам. Эндотелиальные клетки являются высокоспециализированными и метаболически активными, выполняют разнообразные функции, представляют конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции тонуса сосудов [66]. К началу наступившего века отчетливо выкристаллизовалось направление, которое во многом включило в себя накопленный опыт фундаментальных разработок и сосредоточило внимание клиницистов на новом объекте- эндотелии - как органе –мишени АГ, первым подвергающимся контакту с биологически активными веществами и наиболее рано повреждающимся при АГ. С другой стороны, эндотелий реализует многие звенья патогенеза АГ, непосредственно участвуя в повышении АД.

Эндотелий представляет собой гигантский эндокринный «орган» весом 1,5-1,8 кг, клетки которого высвобождают целый ряд вазоактивных веществ. Внутренняя оболочка имеет эндотелиальную выстилку, представляющую собой цельный внутренний сквамозный клеточный монослой [111]. Клетки эндотелия слегка перекрывают друг друга по краям, что обеспечивает некоторый клеточный резерв для поддержания непрерывности слоя при чрезмерном расширении сосуда или при других механических воздействиях, связанных с нормальной пульсацией [82]. Клетки строго ориентированы параллельно току крови, однако в местах отхождения боковых ветвей и бифуркаций эта ориентация нарушена и клетки располагаются беспорядочно [169]. Поверхность эндотелия, обращенная в просвет сосуда, покрыта ультратонким

углеводным слоем – гликокаликсом. Одна из основных функций гликокаликса – быть связующим звеном между потоком и трансцеллюлярным транспортом, регулируя попадание различных компонентов плазмы, включая липопротеины, в плазмолеммальные везикулы. Не менее важная роль этого слоя связана с предупреждением адгезии к эндотелиальной поверхности тромбоцитов. Кроме того, гликокаликс является активатором профибринолизина, который предохраняет внутренний слой от процесса наложения фибрина. Барьерная роль эндотелия сосудов, как активного органа, определяет его главную роль в организме человека: -поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов [69,111]:

1. тонуса сосудов (вазоконстрикция/вазодилатация),
2. анатомического строения сосудов (синтез / ингибирование факторов пролиферации),
3. гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов),
4. местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [136,142].

Эндотелиальные клетки постоянно подвергаются воздействию как гуморальных, так и механических факторов. К механическим факторам относят гидростатическое давление крови на стенки сосудов, изменение тонуса сосудов, напряжение сдвига, возникающее в результате контакта эндотелия с потоком крови. В 1980 году Furchgott R.F. Zawadzki J.V. показали, что эндотелий способен высвободить один или несколько факторов локальной вазодилатации [136]. С тех пор эндотелий рассматривается как эндокринный орган с важными функциями, которые включают вазорегуляцию кондуктивных и резистивных сосудов, дезагрегацию тромбоцитов, дезадгезию моноцитов и ингибицию тромбообразования. Эндотелий - это место образования ряда

факторов релаксации (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простаглицлин, натрийуретический пептид С-типа, адреномедуллин), а также констрикторных агентов (эндотелины, простаноиды, тромбоксан A_2 , простогландины H_2) [88]. Считается, что баланс между факторами релаксации и констрикции определяет тонус сосудов.

Освещая в данном обзоре роль производных эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, нельзя обойти вниманием ренин-ангиотензиновую систему (РАС). По-видимому, в эндотелиальных клетках присутствует ангиотензинконвертирующий фермент, обеспечивающий на поверхности эндотелия образование ангиотензина II из ангиотензина I [131].

Роль РАС в отношении эндотелиальной дисфункции главным образом базируется на вазоконстрикторной эффективности ангиотензина II. Эффекты активации эндотелиальной РАС описаны в большом количестве оригинальных статей и обзоров [157,161]. Суммируя данные исследований молекулярных и клеточных механизмов реализации эффектов РАС на эндотелий сосудов, можно констатировать, что ангиотензин II обладает вазоконстрикторной, пролиферативной, протромботической и провоспалительной активностью.

Большой интерес представляет концепция о повреждении или активации эндотелия как фактора, влияющего на функцию сосудов. При различных заболеваниях способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается. При функциональной недостаточности эндотелия способность артерий к вазоспастическим реакциям резко увеличивается. Термин «дисфункция эндотелия» включает в себя дисбаланс между выделяемыми релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [142].

Функциональная перестройка эндотелия при воздействии патологических факторов проходит несколько стадий:

I стадия- повышенная синтетическая активность клеток эндотелия,

II стадия- нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза,

III стадия - истощения эндотелия, сопровождается гибелью клеток и замедлением процессов регенерации эндотелия [95].

Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных АГ неоднозначны. Механизмы, лежащие в основе сниженных вазодилатирующих реакций при гипертонии, пока изучены недостаточно. Еще не ясно, является ли это результатом сниженного высвобождения, повышенного распада оксида азота или пониженной реакцией на него [111].

При АГ у человека была доказана эндотелиальная дисфункция (ЭД) для периферической, коронарной микро – и макроциркуляции. Выявлена связь ЭД с нарушением суточного профиля АД. За последние годы накопилось достаточно оснований полагать, что ЭД и дефицит эндотелиального синтеза NO , являются не только ранним маркером сосудистого поражения при АГ и атеросклерозе, но так же вносят существенный вклад в формирование и прогрессирование АГ[179] .

Из числа веществ, выполняющих маркерную функцию повреждения эндотелия сосудов, предполагалось использовать тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомодулин и фибронектин. Однако взаимная корреляция уровня этих веществ при заболеваниях ССС незначительна [112]. Общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранда , который первым предложил В. Вонс с соавторами в 1975 году. Фактор Виллебранда

синтезируется эндотелиальными клетками и циркулирует в плазме в концентрации примерно 10µг/мл. Фактор Виллебранда выполняет в организме несколько функций: является белком –носителем для прокоагулянта фактора VIII и является посредником на этапах адгезии, распластывания и агрегации тромбоцитов [95,104].

Около 15% фактора Виллебранда содержится в тромбоцитах, куда он пассивно попадает на этапе отшнуровки тромбоцитов от мегакариоцитов, в которых происходит синтез этого фактора. Тромбоцитарный фактор не обменивается с плазменным фактором и не оказывает влияния на концентрацию фактора Виллебранда в плазме крови. Гипертоническая болезнь сопровождается повышением уровня фактора Виллебранда в плазме крови. Существует гипотеза, что ЭД, степень которой определяется по уровню фактора Виллебранда, не только сопровождает АГ, но и способствует механизмам ее самоподдержания и прогрессирования [161]. У пациентов с ЭАГ наблюдается связь уровня фактора Виллебранда с еще одним маркером ЭД- микроальбуминурией [112].

По данным литературы фактор Виллебранда является патофизиологически, экспериментально и клинически верифицированным маркером ЭД, позволяющим оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия [85].

1.6. Инсулинорезистентность как основа метаболического синдрома при артериальной гипертензии.

Gerald Reaven сформулировал в восьмидесятых годах XX века основные положения и концепцию «синдрома X» [40]. Метаболический синдром (МС)- широко распространенный комплекс клинико- биохимических нарушений, объединяющим звеном патогенеза которых является инсулинорезистентность (ИР).

Существует несколько гипотез механизмов влияния гиперинсулинемии на величину АД [40].

1. Инсулин, являясь важным фактором регулирующим обмен натрия в почках, способен вызывать увеличение реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона.

2. Инсулин стимулирует симпатическую нервную систему, причем исследование системной гемодинамики выявляет параллельный рост периферического сопротивления. Установлено дозозависимое соответствие между приростом концентрации инсулина и повышением содержания норадреналина в крови. Инсулин оказывает прямое сосудорасширяющее действие и не прямое сосудосуживающее через стимуляцию симпатической нервной системы.

3. Инсулин стимулирует Na-K-АТФазный насос, регулирующий баланс внутри – и внеклеточного натрия. Когда этот насос становится резистентным к действию инсулина, внутриклеточная концентрация натрия возрастает, а внутриклеточное содержание калия уменьшается. При снижении чувствительности к инсулину Са- АТФазного насоса концентрация внутриклеточного кальция возрастает, развивается сосудистая гиперреактивность.

4. Инсулин является фактором, который стимулирует клеточный рост и пролиферацию, вызывает гипертрофию стенок артерий и суживает их диаметр. Кроме того, эти же факторы способны вызывать гипертрофию миокарда [40].

Другими клиническими признаками являются дислипидемия с преимущественным повышением содержания ТГ и ОХ-ЛПНП, артериальная гипертензия, висцеральное ожирение и микроальбуминурия. Патологическими компонентами МС являются так же гиперурикемия, нарушение системы фибринолиза, гиперандрогения. Наиболее важными этапами является нарушение инсулин- стимулирующего транспорта глюкозы, метаболизма глюкозы в адипоцитах и поперечнополосатой мускулатуре,

нарушенная супрессия продукции глюкозы гепатоцитами. Нарушение эффектов инсулина в адипоцитах, в основном связано с последующими нарушениями липидного обмена и некоторых других метаболических нарушений. Если предположить, что первичным метаболическим нарушением в развитии метаболического синдрома является инсулинорезистентность (ИР), в адипоцитах реализуются вторичные эффекты ИР. Первое упоминание о том, что у больных ГБ уровень инсулина крови выше, чем у здоровых лиц встречается в литературе 30-летней давности. ИР рассматривается как важное связующее звено между высоким АД и метаболическими нарушениями [24].

ИР- нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. «Диабетический характер» сахарной кривой у больных ГБ изучался представителями школы Г.Ф. Ланга [67].

С помощью метода –гиперинсулинемического эугликемического «клэмп-теста» у больных ГБ без сопутствующего ожирения было обнаружено снижение чувствительности к инсулину на 30%, несмотря на нормальную толерантность к глюкозе. Стадия относительной компенсации может длиться годами. В одном из эпидемиологических исследований было показано, что гиперинсулинемия наблюдается не только при выраженном повышении АД, но и у лиц с пограничной гипертензией [116].

Уменьшение чувствительности к инсулину так же выявляется у лиц с нормальным АД, но отягощенной наследственностью по ГБ, т.к., вероятно, это нарушение обусловлено генетическими факторами [80]. К факторам, снижающим чувствительность тканей к инсулину относится ожирение. При наличии ожирения тканевая специфичность ИР менее выражена, поскольку здесь большую роль играют жировые клетки и клетки печени [148].

При ЭАГ нарушение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия почти в одинаковой степени наблюдаются при разных гемодинамических вариантах и различных патогенетических гормональных сдвигах, но при

длительной гипертензии концентрация инсулина в плазме натощак и после нагрузки глюкозой всегда значительно выше, чем у лиц с пограничной гипертензией или ГБХ [192].

ИР рассматривается как первичное нарушение. У больных АГ с нормальной массой тела в основе ИР лежит нарушение неокислительного пути потребления глюкозы, управляемого инсулином, и главным местом нарушения являются скелетные мышцы [160].

Первичная ИР составляет патофизиологическую основу последующих метаболических нарушений. Наиболее типичными нарушениями при синдроме ИР являются гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, увеличение ЛПНП, повышение содержания ОХ в сыворотке крови. При синдроме ИР развивается дисфункция эндотелия сосудов. Нарушается синтез NO, который предохраняет стенку сосудов от повреждения. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные о возможной патогенетической связи между ИР, гиперинсулинемией и АГ достаточно противоречивы, поэтому можно считать, что эта связь в настоящее время должна рассматриваться в качестве гипотезы [43].

Кроме вышеперечисленных проявлений в рамках метаболического синдрома на сегодняшний день рассматривают повышение уровня мочевой кислоты, фибриногена и утолщение миокарда левого желудочка [149].

1.7. Принципы терапии артериальной гипертензии у подростков.

Вопросы, касающиеся принципов и методов лечения артериальной гипертензии у детей и подростков остаются весьма спорными. К настоящему времени не получены данные о возможности использования гипотензивных препаратов, без риска осложнений от их применения у детей. Другим важным вопросом остается время начала использования гипотензивного препарата в период становления артериальной гипертензии [71]. Основные принципы ведения детей и подростков с АГ сводятся к преимущественному использованию немедикаментозных методов лечения (рациональное питание, нормализация

веса, отказ от курения, включая пассивное, оптимизация физической активности). Медикаментозную терапию рекомендуется назначать подросткам при неэффективности немедикаментозных методов в течении 6-12 месяцев, наличие АГ II степени или высокая группа риска по развитию гипертонической болезни вне зависимости от степени АГ. Основной целью гипотензивной терапии является достижение оптимального уровня АД (ниже 94-90 перцентиля для соответствующего пола, роста и возраста). Использование гипотензивных препаратов различных групп в детском и подростковом возрасте осложняется отсутствием данных об эффективности препаратов, особенностях фармакокинетики в данном возрастном периоде [42]. Существенно затрудняет применение и отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций фирм-производителей. Для лечения АГ могут быть использованы все 5 классов гипотензивных препаратов: диуретики, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальцевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Основной группой препаратов как у взрослых, так и у детей остается группа диуретиков. В качестве гипотензивных средств могут быть использованы тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Несомненным преимуществом является их низкая стоимость по сравнению с другими классами препаратов [42,71]. Выделяют два механизма гипотензивного действия диуретиков (на примере индапамида) : во – первых снижение реабсорбции натрия и, соответственно, уменьшения объема циркулирующей жидкости в организме; а во- вторых - вазодилатирующее действие. Индапамид уменьшает вход ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а так же уменьшает внутриклеточное содержание ионов натрия, что приводит к снижению реактивности в ответ на выброс катехоламинов. Кроме того, диуретики снижают общее периферическое сопротивление сосудов за счет уменьшения отежности стенок артериол. По сравнению с другими диуретиками индапамид усиливает синтез вазодилататоров- простогландина PgE2 и

простациклина P_gI₂ [91,192]. По данным литературы индапамид вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Шестимесячная терапия приводит к достоверному уменьшению индекса массы миокарда в среднем на 13% [125]. Индапамид отличается минимальным влиянием на содержание калия, мочевой кислоты, глюкозы и липидный состав крови. Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что препаратом выбора на начальных этапах лечения АГ являются тиазидными и тиазидоподобные диуретики.

ГЛАВА 2

ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Клиническая характеристика обследованных подростков.

На базе поликлинического отделения областной детской больницы г. Томска проводился консультативный прием детей и подростков, которые направлялись участковыми педиатрами после регистрации повышения АД выше 95 перцентиля для соответствующего пола, роста и возраста, зарегистрированного не менее чем на трех приемах с интервалом 10-14 дней. На первом этапе консультирования оценивались данные анамнеза (наследственность, перенесенные заболевания, история начала заболевания и др), данные объективного осмотра, ЭКГ, УЗИ почек. После постановки предварительного диагноза амбулаторно проводилось суточное мониторирование АД в знакомых и комфортных условиях для ребенка. Если ранее была назначена гипотензивная терапия, СМАД проводилось не ранее чем через 2 недели после отмены препаратов.

Проведенное исследование носило динамический характер и продолжалось с 2002 по 2005 год. Каждый пациент и представители группы контроля проходили следующие этапы :

1. Разъяснение больному и членам его семьи необходимости выявления факторов риска развития артериальной гипертензии, роли наследственности в данном заболевании, а также важности и эффективности профилактики на ранних этапах формирования. Все участники исследования были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в дальнейшей совместной работе.

2. Клинический осмотр с обязательным измерением АД и оценкой антропометрических данных.

3. Забор крови для проведения биохимических и радиоиммунологических исследований.

4. Эхокардиографическое исследование сердца, доплерографическое исследование сосудов почек, кардиоинтервалография, велоэргометрия. Консультации невропатолога и окулиста. Все результаты исследования сообщались его участникам и вносились в амбулаторную карту (форма №112).

5. По завершении основной программы исследования со всеми его участниками проводились беседы с разъяснением основных подходов к профилактике АГ. При этом каждой семье выдавалось пособие, в котором рассматривались основные факторы риска развития АГ и давались рекомендации по питанию, отказу от курения, изменению образа жизни и т.д..

С целью исключения вторичного характера АГ проводилось УЗИ почек, при необходимости скintiграфия почек, доплеровское исследование сосудов шеи, консультация уролога, ядерно- магнитная томография головного мозга и надпочечников. В ряде случаев, ангиография аорты, селективная ангиография сосудов почек, консультация эндокринолога.

По данным комплексного обследования были выделены группы сравнения.

Критерии включения :

1. Возраст с 12 до 18 лет включительно;
2. Повышение АД выше 95 перцентиля для соответствующего пола, роста и возраста во время трех визитов к врачу с интервалом 10-14 дней;
3. Информированное согласие на участие в проводимом исследовании ребенка и его родителей.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 12 лет и старше 18 лет;
2. Симптоматический характер артериальной гипертензии;

3. Пациенты, получающие гипотензивные препараты на момент запланированного обследования.

По степени выраженности артериальной гипертензии, клинической картины заболевания подростки (91 человек) были разделены на группы наблюдения:

1 группа- пациенты с феноменом «гипертония белого халата»- 27 человек (29,7%).

2 группа- подростки с лабильной артериальной гипертензией- 37 человек- (40,6%).

3 группа – подростки с эссенциальной артериальной гипертензией- 27 человек (29,7%).

Контрольную группу составили 20 подростков, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами. Отбор проводили в соответствии с «определяющими признаками здоровья» по С.М. Громбаху [29], включающими:

1. отсутствие заболевания в момент исследования,
2. гармоничное и соответствующее возрасту физическое и психическое развитие,
3. нормальный уровень функционального состояния органов и систем,
4. отсутствие склонности к заболеваниям.

Учитывались данные анамнеза, наследственности, клинико-лабораторного исследования. Все подростки контрольной группы посещали школу, занимались физкультурой в основной группе. Для оценки сопоставимости групп по возрасту и полу использовали непараметрический критерий.

Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных в обследование, представлена в **таблице 1**.

Таблица 1

Клиническая характеристика подростков с артериальной гипертензией

Показатель	ГБХ N=27 1 группа	ЛАГ N=37 2 группа	ЭАГ N=27 3 группа	Группа контроля N=20
Пол:				
●Юноши	19(70,4%)	28(75,7%)	19(70,4%)	12(60%)
●Девушки	8(29,6%)	9(24,3%)	8(29,6%)	8(40%)
Телосложение				
●Нормостеники	25(92,6%)	30(81%)	13(48,1%)	20(100%)
●Гиперстеники	2(7,4%)	7(19%)	14(51,9%)	0
Рост, см				
●Юноши	169,7±11,13	173,3±9,71	174,4±68,18	166,3±3,48
●Девушки	166,2±8.01	166,0±5,57	164,0±10,20	165,0±4,53
Индекс Кетле, кг/м ²				
●Юноши	20,8±1,89	21,2±2,59	22,4±3,06	18,1±1,26
●Девушки	20,3±3,08	19,6±2,76	21,5±2,80	21,1±2,54
Курение	4(14,8%)	4(10,8%)	5(18,5%)	0

Таблица 1 (продолжение)

Давность повышения АД				
● впервые выявленная АГ	0	2(5,4%)	2(7,4%)	0
● до 6 месяцев	4(14,8%)	12(32,4%)	0	0
● 6 месяцев-1 год	9(33,3%)	6(16,2%)	3(11,1%)	
● более года	14(51,9%)	16(43,2%)	22(81,5%)	0
«Офисное АД» мм рт ст	113,6±25,3	119,5±22,3	125,6±18,9	113,5±15,6

Примечание: ГБХ- гипертония белого халата, ЛАГ- лабильная артериальная гипертензия, ЭАГ- эссенциальная артериальная гипертензия.

Выбор группы подросткового возраста основан на том, что в период перестройки организма начинают проявляться ранее скрытые заболевания. Это тот возраст, когда вмешательство в начальный период болезни позволяет избежать ее трансформации в гипертоническую болезнь. Преобладание мужского пола (72.5%) возможно связано с более пристальным вниманием со стороны врачей к юношам – подросткам в связи проведением медосмотров в военкоматах. Особенно это актуально для юношей, у которых повышенные цифры АД являются единственным проявлением артериальной гипертензии. При оценке физического развития выраженных отличий в показателях длины тела, темпах роста и полового различия по сравнению с нормативными показателями не наблюдалось.

По данным Фремингемского исследования у лиц среднего возраста (20-35 лет) с избыточным весом вероятность развития АГ на 50% выше, чем у людей с нормальной массой тела. У большинства подростков 1 и 2 группы масса тела была в пределах нормы (92,6% и 81% соответственно). В то время

как подростки с ЭАГ в 51,9% случаев имели избыточный вес. Пациенты с ожирением различного генеза были исключены из исследования, т.к. у них отмечались признаки юношеского гипоталамического синдрома и АГ рассматривалась как симптоматическая.

Независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является курение, которое особенно опасно в детском и подростковом возрасте. Среди подростков процент курящих достаточно высок, но не все они рассказывают об этом лечащему врачу или родителям. Это случается лишь в том случае, когда стаж курения более 2 лет и об этом факте знают родители.

АГ возникает в результате сложного взаимодействия средовых факторов, в том числе социальных и наличие генетической предрасположенности к формированию АГ. Анализ наследственной предрасположенности позволил выявить отягощенность по гипертонической болезни у 53,2% всех подростков с повышенным АД (табл. 2). 92,6% пациентов с эссенциальной АГ имели отягощенную наследственность по гипертонической болезни. У большинства детей наследственность была отягощена по 2 линии родства (бабушки и дедушки, как со стороны матери, так и со стороны отца)- 40,8% при ГБХ, 48,7% при ЛАГ и 59,3% при ЭАГ. По первой линии родства (мать-отец) отягощенная наследственность не превышала четверти случаев по во всех группах сравнения. Данную картину можно объяснить тем, что у детей подросткового возраста родители, как правило, молодые и у них гипертоническая болезнь на настоящий момент не проявилась. Кроме того, 11,1% пациентов из группы эссенциальной АГ имели отягощенную наследственность по двум линиям родства, что, по данным литературы, почти вдвое повышает риск развития гипертонической болезни [120]. Наименьшее число случаев отягощенной наследственности в 1 группе (25,9%).

**Отягощенная наследственность по гипертонической болезни в семьях
пробандов**

Наследственность	Группа контроля N=20	ГБХ N=27	ЛАГ N=37	ЭАГ N=27
● Не отягощена	7(25,9%)	5(13,5%)	2(7,4%)	15(75%)
● Наследственность отягощена по 1 линии родства	5(18,5%)	9(24,3%)	6(22,2%)	2(10%)
● Наследственность отягощена по 2 линии родства	11(40,8%)	18(48,7%)	16(59,3%)	3(15%)
● Наследственность отягощена по 1 и 2 линии родства	2(7,4%)	3(8,1%)	3(11,1%)	0
● АГ у сибсов	2(7,4%)	2(5,4%)	0	0

Ведущим клиническим и диагностическим симптомом артериальной гипертензии является повышение артериального давления. Тем не менее, у многих подростков с эссенциальной АГ повышенные цифры АД были впервые зарегистрированы только при проведении медосмотров, причем измерения АД в анамнезе не проводились. Как правило, давность повышения АД во всех группах была более года, так в 1 группе у 52,9% подростков высокие цифры АД были зарегистрированы более чем за год до обращения за медицинской консультацией, аналогичная ситуация и у подростков с лабильной АГ-43,2% с давностью заболевания менее года (табл. 1). При первичной АГ 81,5% пациентов имели давность повышения АД более 1 года. Из них только 5

человек (18,5%) ранее получали гипотензивную терапию и наблюдались кардиоревматологами по месту жительства. Практически не встретились дети, которые бы были направлены на консультацию с впервые выявленным повышением артериального давления.

Уже на ранних стадиях развития синдрома АГ обращают на себя внимание функциональные изменения, характерные для невроза. Невротические симптомы проявлялись жалобами на головные боли, утомляемость, возбудимость, плохой сон и т.д.. Данные симптомы чаще всего встречались у подростков группы эссенциальной АГ 15 (55,5%). При длительном течении первичной АГ у юношей наблюдались симптомы, связанные, вероятно, с ишемией головного мозга -эмоциональная неуравновешенность, плохая память, неадекватность реакций. 44,4 % больных имели бессимптомный характер течения артериальной гипертензии. Напротив, пациенты с феноменом «гипертония белого халата» жалобы на головные боли предъявляли лишь периодически и это, как правило, было связано с нагрузкой в школе, эмоциональными переживаниями. Пациенты этой группы наиболее часто жаловались на повышение АД, большинство из них обращались за помощью в поликлинику или школьному врачу с жалобами на головные боли, утомляемость, чувство тошноты, страх. Снижение АД и уменьшение головной боли происходило самостоятельно, либо после приема легких седативных препаратов. Для подростков с ЛАГ более характерны симпато- адреналовые кризы –в виде эпизодов резкого повышения АД, которое сопровождалось головной болью, головокружением, покраснением лица, потливостью, дрожью и чувством страха. После нормализации АД через несколько минут или часов отмечалось обильное мочеиспускание и глубокий сон. Кризы встречались преимущественно у девушек. Всего наблюдалось 3 пациента с симпато-адреналовыми кризами. Необходимо отметить, что у части пациентов группы ГБХ родители предъявляли своим детям завышенные требования, отмечена

гиперопека и желание «во что бы то ни стало поставить диагноз и назначить препараты». Возможно, это связано со страхом предстоящей службы в армии.

Что касается подростков с ГБХ - у большинства из них (86,5%) повышение АД сопровождалось головной болью, чаще в затылочной области, головокружением, плохим самочувствием, сонливостью. У 5 больных были носовые кровотечения, после которого АД постепенно снижалось самостоятельно.

Гипертонические кризы наблюдались только у детей с длительным (более 3 лет) и злокачественным течением ЭАГ. Злокачественное течение отмечено у 1 девушки, у которой исключен вторичный характер АГ.

У подавляющего числа больных выявить время начала заболевания оказалось затруднительно. Среди причин, вызывавших очередное повышение АД подростки указывали нервно- психические травмы, стрессовые состояния в семье, в школе, повышенные учебные нагрузки, особенно дети отмечали резкое ухудшение после перевода в другую школу, что, как правило, было связано с отсутствием контакта со сверстниками в прежнем учебном заведении. После выкуренной сигареты 8 парней отмечали повышение АД. Наиболее часто жалобы беспокоили в начале учебного года (период адаптации) и в конце II и III четверти. Летом дети чувствовали себя намного лучше.

Все подростки после проведения суточного мониторинга АД были госпитализированы в отделение детской кардиологии НИИ кардиологии для проведения комплексного обследования.

Оцениваемые параметры и их диагностические критерии отражены в **таблице 3**.

Дизайн обследования

Диагностический критерий.	Оцениваемые параметры
<p><i>Метаболический синдром</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● висцеральное ожирение ● артериальная гипертензия ● инсулинорезистентность ● дислипидемия ● альбуминурия ● гиперурикемия ● нарушение процессов фибринолиза ● гипертрофия миокарда левого желудочка 	<p>Масса тела</p> <p>Индекс Кетле</p> <p>Характер распределения подкожно-жировой клетчатки</p> <p>Кортизол</p> <p>Катехоламины мочи</p> <p>Метод измерения АД по Короткову</p> <p>СМАД</p> <p>Уровень глюкозы крови натощак</p> <p>Тест толерантности к глюкозе</p> <p>Определение холестерина и его фракций</p> <p>Определение белка в общем анализе мочи</p> <p>Анализ мочи по Аддис- Каковскому</p> <p>Определения мочевой кислоты сыворотки крови</p> <p>Фибриноген</p> <p>Протромбиновый индекс</p> <p>Фибриноген В</p> <p>ЭХО-КГ</p>

<i>Вегетативный гомеостаз</i>	Клиноортостатическая проба Кардиоинтервалография Велоэргометрия Катехоламины мочи
<i>Показатели центральной гемодинамики</i>	ЭХО-КГ СМАД
<i>Эндотелиальная дисфункция</i>	Фактор Виллебранда Фибриноген Липиды сыворотки Оценка микроциркуляции глазного дна Кортизол

После проведенного комплексного обследования, согласно рекомендациям ВОЗ, подростки с феноменом «ГБХ», ЛАГ и ЭАГ I степени назначалась немедикаментозная терапия, которая включала в себя:

- рациональное питание с ограничением поваренной соли;
- нормализация массы тела при ожирении;
- исключение алкоголя, в том числе пива, и курения;
- оптимизация физической активности.

В качестве препаратов для нормализации состояния использовались седативные, мочегонные травы, кардиометаболическая терапия : милдронат, магне В6 курсами по 1 месяцу 2-3 раза в год.

При неэффективности терапии в течение 6 месяцев, ухудшении состояния, при ЭАГ II степени и ЭАГ I степени у детей из группы высокого риска незамедлительно назначалась медикаментозная терапия. Препаратом выбора явился индапамид с замедленным высвобождением (арифон-ретард). Все подростки, получавшие гипотензивные препараты находились под

тщательным наблюдением, с ежемесячным контролем суточного профиля АД, контролем электролитов. Каждые 6 месяцев проводилось контрольное ЭХО-КГ, осмотр глазного дна определение липидов крови. Остальные обследования проводились по показаниям.

2.2 Инструментальные методы исследования.

• Эхокардиография

Для исследования центральной гемодинамики использовали метод эхокардиографии (ЭХО-КГ). ЭХО-КГ проводили по общепринятой методике [146] в М- и В- режимах на ультразвуковом комплексе UltRamaRk 9 HDI- ATL (США) с использованием датчика 5 мГц.

Исследуемые параметры:

- Конечно- диастолический размер левого желудочка (КДР) ,мм
- Конечно- систолический размер левого желудочка (КСР), мм
- Ударный объем левого желудочка (УО),мл
- Фракция выброса левого желудочка (ФВ), %
- Толщина задней стенки левого желудочка (ЗС) , мм
- Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), мм
- Размер левого предсердия (ЛП) , мм

Эти данные получали с помощью компьютерной обработки двумерных изображений левого желудочка по стандартной методике [31]. Одновременно с проведением ЭХО-КГ измерялось АД и проводился подсчет ЧСС.

Дополнительно для проведения анализа центральной гемодинамики и оценки состояния миокарда вычислялись следующие показатели [31]:

- Конечно – диастолический объем левого желудочка (КДО) , мм³

$$\text{КДО}=(7*(0,1*\text{КДР})^3)/(2,4+0,1*\text{КДР})$$

- Конечно- систолический размер левого желудочка (КСР), мм³

$$КСО=(7*(0,1*КСР)^3)/(2,4+0,1*КСР)$$

-Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), г

$$ММЛЖ= 0,00082*(МЖП+КДР+ЗС)^3-КДР)^3+0,6$$

-Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) г/ м²

$$ИММЛЖ=ММЛЖ/S$$

(S- площадь тела, м²)

-Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС),ед.

$$ОПСС=((0,42*САД+0,58*ДАД)*78,98)/ УО*ЧСС$$

-Индекс относительной толщины стенок в диастолу (ИОТ)

$$ИОТ= (МЖП+ЗС)/КДР$$

● Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД проводилось в амбулаторных условиях, в комфортных для пациента условиях, с помощью носимого монитора АД Medilog Oxford (Англия). Программирование монитора осуществлялось с учетом дневного (с 7 до 23 часов) и ночного (с 23 до 7 часов утра следующего дня) периодов. Кратность измерений 15 минут в дневной период и 30 минут в ночной период. Время засыпания регистрировалось по урежению ЧСС. При статистической обработке, смещение дневного периода на ± 1 час не влияет на средние показатели. Манжета подбиралась в соответствии с длиной окружности плеча ребенка, измеренной на середине расстояния между локтевым и плечевым отростками. Для контроля за состоянием пациента во время проведения СМАД все подростки заполняли индивидуальные дневники. Анализ результатов СМАД проводился с помощью компьютерной программы Medilog Oxford. Для сглаживания случайных колебаний АД применяли графики средних величин, преобразования Фурье.

Анализировались следующие параметры.

1. **Средние значения** АД: систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового.

2. Для анализа использовались перцентильные таблицы АД по данным СМАД у детей и подростков в зависимости от роста, пола и возраста (**Приложение 1**). Значения 5-90 перцентилей расценивались как нормальное АД. Значения между 90 и 94 перцентилем - как «высокое нормальное АД», за АГ принимали значения выше 95 перцентилей.

3. **Индекс времени гипертензии (ИВ)** рассчитывался по проценту измерений, превышающих 95 перцентиль за 24 часа и отдельно для каждого времени суток. ИВ до 25% считался «нормальным», 25-50% рассматривался как «лабильная АГ», а выше 50% - «стабильная АГ».

4. **Суточный индекс (СИ)** - разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины, рассчитывался по формуле:

$$\text{СИ} = (\text{СрАД}_{\text{день}} - \text{СрАД}_{\text{ночь}}) : \text{СрАД}_{\text{д}} * 100\%$$

(Ср - среднее значение параметра)

По величине суточного индекса выделяли четыре группы пациентов:

- «dippers» - СИ 10-20%
- «non-dippers» - СИ 0-10%
- «over-dippers» - СИ > 20%
- «night-peakers» - СИ < 0.

5. **Вариабельность** оценивалась по коэффициенту вариации (КВ) по формуле и по стандартному отклонению от средних значений - Std

$$\text{КВ} = \text{STD} : \text{Ср} * 100$$

(STD - стандартное отклонение, Ср - среднее значение параметра).

5. **Утренний подъем** рассчитывался в мм рт ст/ час в период с 4 до 10 часов утра.

• **Кардиоинтервалография.**

Комплексную оценку вегетативного гомеостаза проводили с помощью автоматизированной ритмографической программы «ЭКГ- триггер» с использованием компьютера Pentium 4 (официальный разработчик - кафедра

биомедкибернетики СГМУ, зав. кафедрой академик РАМТН, кандидат технических наук Я.С. Пеккер совместно с кафедрой педиатрии № 1, зав. кафедрой профессор Г.П. Филиппов)

В основе данной программы лежит метод кардиоинтервалографии (КИГ), основанный на математическом анализе сердечного ритма. Сущность его заключается в возможности оценить ритмичность и адекватность работы синусового узла, отражающей влияние на него нейрорефлекторных и гуморальных механизмов экстракардиальной регуляции сердечной деятельности.

Исходный вегетативный тонус характеризуется ритмологическими показателями в период относительного покоя в горизонтальном положении пациента и определяется по фоновому индексу напряжения как ваготония (от 1 до 29 усл. Ед.), нормотония (от 30 до 90 усл. Ед.), симпатикотония (от 91 до 160 усл. Ед) и гиперсимпатикотония (выше 160 усл. Ед.)

Вегетативная реактивность оценивается после перевода пациента в вертикальное положение и характеризуется отношением ИНФ на 1-й минуте ортостаза в зависимости от исходного вегетативного тонуса.

Ритмологические исследования проводились через 1,5- 2 часа после приема пищи и 10-15 минутного отдыха пациента в положении лежа. Три электрода, соединенные с приставкой «ECG- tRiggeR» кабелем отведений предварительно смачивались и устанавливались на запястья пациента.

• Велоэргометрия

ВЭМ-проба проводилась на велоэргометре «Voso stofi»t фирмы «Normann» (Германия) через 1,5-2 часа после приема пищи в положении пациента сидя с записью ЭКГ в 3-х стандартных отведениях. Автоматически определялись АД и ЧСС на приборе «Bioset 8000» фирмы «Normann» (Германия). И регистрировались до нагрузки, во время ее выполнения, на высоте нагрузки и в период восстановления на 1, 5,7 и 10 минуте. ВЭМ-проба проводилась в непрерывно возрастающем режиме мощности. Начальная

ступень составляла 10 Вт с последующим увеличением до 25,50, 75,100 и 110 Вт каждые 3 минуты до достижения субмаксимальной ЧСС 170 уд/минуту, при частоте педалирования 50-60 в минуту.

2.3 Биохимические методы исследования.

Фактор Виллебранда- активность фактора Виллебранда определялась *in vitro* с помощью набора реагентов фирмы «Технология стандарт» (Барнаул). Метод основан на способности фактора Виллебранда вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии ристомицина.

Фибриноген- определялся с помощью реагентов фирмы «Технология – стандарт» (Барнаул), метод основан на определении времени свертывания разбавленной цитратной плазмы избытком тромбина. Время свертывания при этом пропорционально концентрации фибриногена, которую определяют по калибровочному графику.

Протромбиновый индекс (ПТИ)-определялся набором реагентов «Техпластин – тест» фирмы «Технология – стандарт» (Барнаул), с помощью коагулометра измерялось время образования фибрина в плазме крови в присутствии ионов кальция и тканевого тромбoplastина.

Глюкоза – определялась с помощью набора реагентов «Новоглюк-К,М» фирмы «Вектор- бест» (Новосибирск) Определение концентрации глюкозы в сыворотке крови проводилось по конечной точке.

Тест толерантности к глюкозе- определялась концентрация глюкозы в цельной крови натощак, повторно концентрация глюкозы определялась через 60 минут после сахарной нагрузки (75г) *per os*. Последнее определение уровня глюкозы проводилось через 120 минут после первого исследования.

Мочевая кислота- исследовалась с помощью набора реагентов фирмы «Ольвекс диагностикум» (Санкт-Петербург) в сыворотке крови энзиматическим

колориметрическим методом без депротеинизации. Расчет проводился в мкмоль/л.

Липиды крови- Уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на автоанализаторе FR-901 («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «CaRmay» (Польша). В качестве контрольного материала использовали реактивы той же фирмы. Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) рассчитывали по формуле: $TG/5 \times 2,29$, если ТГ плазмы были не более 4 ммоль/л. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС - ЛПНП) определяли по формуле: $OXC - (XC - ЛПВП + XC - ЛПОНП)$.

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали как:
$$\frac{OXC - XC - ЛПВП}{XC - ЛПВП}$$

Кортизол- исследование проводилось *in vitro* радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов «РИО-Кортизол- ПР»

Катехоламины мочи- количественное определение адреналина и норадреналина проводилось методом инверсионной вольтамперометрии. (Патент НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН № 2194987). Количественный метод определения катехоламинов основан на способности вступать в электрохимические окислительно-восстановительные реакции с предварительным концентрированием на поверхности рабочего электрода в течении определенного времени с последующей регистрацией вольтамперных кривых. Определение проводилось с помощью вольтамперометрического анализатора ТА-2 с программным обеспечением (НПП «Техноаналит», Томск-ТУ 4215-001-36304081-99) совместимый с IBM – компьютером.. Использовались субстанции стандартных образцов адреналина и норадреналина («Sigma», США).

2.4 Методы статистического анализа.

Полученные данные обрабатывались с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6» (StatSoft Inc., США).

Результаты представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M\pm STD$). Проверку на нормальность распределения фактических данных проводили с помощью критерия Шапиро-Вилка.

● *Анализ количественных данных*

При количестве выборок более 2, во избежание эффекта множественных сравнений, применяли дисперсионный анализ для независимых наблюдений и, при достоверных межгрупповых различиях, для попарных сравнений применяли критерий Данна. Для повторных наблюдений и, при достоверных внутригрупповых различиях, для попарных сравнений применяли критерий Ньюмена-Кейлса.

При отличии формы распределения исследуемых признаков от нормального при проведении сравнений независимых выборок, при количестве групп = 2 применяли критерий Манна-Уитни. При количестве выборок более 2, во избежание эффекта множественных сравнений, применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа - H-критерий Краскала-Уоллиса и, при достоверных межгрупповых различиях, для попарных сравнений применяли Z-критерий Краскала-Уоллиса.

При проведении сравнений зависимых выборок, при наличии 2 групп применяли критерий Вилкоксона. При количестве выборок более 2 во избежание эффекта множественных сравнений применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа для повторных наблюдений – Q-критерий Фридмана и, при достоверных внутригрупповых различиях, для попарных сравнений применяли критерий Ньюмена-Кейлса.

Для определения взаимосвязи между количественными признаками вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена[46].

● **Анализ качественных данных**

Для определения взаимосвязи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия согласия χ^2 (при объеме выборки более 50 и частотах более 5) или (при невыполнении этих требований) точный критерий Фишера или точный критерий χ^2 . Для построения прогностической модели эффективности лечения использовали метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов исходов лечения. Для определения характеристик полученной модели рассчитывали чувствительность и специфичность модели на референтной выборке [46]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. В **таблице 4** отражены виды и объем проведенных исследований.

Таблица 4

Виды и объем проведенных обследований

<i>Исследование</i>	<i>Исход</i>	<i>Контроль1</i>	<i>Контроль2</i>	<i>Всего</i>
СМАД	174	91	22	287
КИГ	111	85	22	218
ВЭМ	111	40		151
ЭХО-КГ	106	35	22	163
Липиды крови	111	35	10	156
Фактор Виллебранда	111			111
Свертывающая систем	111			111
Кортизол	111	8		119
Катехоламины мочи	111	6	2	119
ТТГ	100			100
Мочевая кислота	111	40	22	173

ГЛАВА 3

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕГО СВЯЗЬ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ. (Результаты собственного исследования и их обсуждение)

3.1 Регистр «артериальных гипертензий» подростков города Томска.

Накопленная к настоящему информация свидетельствует, что факторы риска развития АГ широко распространены среди детей и подростков [6,49,50]. В связи с этим существует возможность улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности у взрослых путем проведения мер профилактики в отношении факторов риска (ФР) в детском и подростковом возрасте. Большое внимание этому аспекту уделено в проекте федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [74]. В свете данной программы весьма актуальным становится создание и обеспечение функционирования системы учета и динамического наблюдения не только за больными АГ, но и за пациентами с ФР развития данного заболевания.

В условиях напряжения и ограничений по всем видам ресурсов здравоохранения лишь один их вид, самый ценный и динамичный - информационный, постоянно прирастает, причем весьма высокими темпами. К настоящему времени в здравоохранении создана достаточно мощная сеть информационных структур, ориентированных как на медицинских работников, так и на население [23]. С целью динамичного контроля за состоянием здоровья детей и подростков с повышением АД, для оказания им квалифицированной помощи, внедрение дифференцированной диспансеризации и определения

потребности в современной терапевтической области в отделении детской кардиологии НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН в 2002 году был организован «Регистр артериальных гипертензий у детей и подростков», который функционирует в рамках программного комплекса «Регистр сердечно-сосудистых заболеваний у детей». Программа зарегистрирована в Российском Агентстве по патентам и товарным знакам (№ 2003611818). Приложение создано с использованием технологии «клиент-сервер». Данные о пациентах хранятся на сервере, а программа может быть установлена на любом компьютере, подключенном к локальной сети. Приложение разработано для операционной системы Windows 2000 и выше с использованием среды программирования Borland C++ Builder 5.0 (Inprice CoRp.). Сервер баз данных – InteRbase 6.0 под управлением операционной системы Windows. Регистр представляет собой программный комплекс, состоящий из 2-х модулей: собственно регистр (база данных) и модуль, предназначенный для дальнейшей обработки и анализа данных в специализированных статистических пакетах.

База данных состоит из 56 взаимосвязанных таблиц, в которых содержится вся информация о пациентах: жалобы, анамнез жизни и наследственность; данные объективного статуса; ЭКГ; ультразвукового исследования сердца; суточное мониторирование АД; результаты общего и биохимического анализов крови и мочи. При первом посещении пациента в Регистре создается новая запись, содержащая паспортные данные. При дальнейших посещениях формируются новые «визиты», а паспортная часть остается без изменений. Под «визитом» понимается любое посещение пациентом лечебно-профилактического учреждения – первичная консультация, амбулаторный прием, госпитализация и др. Подобная организация регистра позволяет оценивать динамику течения патологического процесса у соответствующего пациента.

Кроме прямой функции – хранения и поиска данных, в «Регистре» реализована возможность автоматизированного создания выписок из историй

болезни на основании ранее внесенной информации, что существенно упрощает работу врачей отделения. Существует возможность выбора исследования, которые войдут в документ. Формирование выборок из регистра для статистической обработки данных осуществляется с помощью отдельного структурного модуля. На основании критериев отбора составляются запросы, которые обрабатываются и результаты выводятся в виде таблиц в формате Microsoft Excel, где может быть проведена первичная обработка данных (сортировка, редактирование). Данный формат поддерживается всеми специализированными статистическими пакетами (Statistica, SAS, SPSS и др.), и сформированные выборки могут быть переданы для дальнейшей более глубокой обработки и анализа.

За период с сентября 2002 года по 1 ноября 2004 года на консультативный прием сотрудников отделения детской кардиологии обратилось 319 детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с жалобами на повышение АД, 182 из которых были в последующем госпитализированны.

Таблица 5

Возрастно-половой состав пациентов с АГ по данным амбулаторного и стационарного этапов регистра

Возраст	Пол				В целом по группе	
	мальчики		девочки		амб. этап	стац. этап
	амб. этап	стац. этап	амб. этап	стац. этап		
< 1 года	6	5	1	1	7	6
					(2,2%)	(3,3%)
1-3 года	7	6	2	2	9	8
					(2,8%)	(4,4%)
4-6 лет	11	8	7	3	18	11
					(5,6%)	(6,0%)
7-11 лет	17	9	11	4	28	13
					(8,8%)	(7,1%)
12-15 лет	113	54	45	21	158	75
					(49,5%)	(41,3%)
16-18 лет	72	53	27	16	99	69
					(31,1%)	(37,9%)
Всего	226	135	93	47	319	182
	(70,8%)	(74,2%)	(29,2%)	(25,8%)	(100,%)	(100%)

В **таблице 5** представлена возрастная- половая характеристика пациентов, обратившихся за консультацией. Как следует из приведенных данных, наибольший удельный вес составили подростки 80,6% (257 человека). Причем 72% из них (185 человека) - юноши. Столь высокая обращаемость лиц мужского пола обусловлена высоким процентом охвата юношей медицинскими осмотрами во время проведения призывных комиссий.

В **таблице 6** отражена структура первичных диагнозов в зависимости от пола подростков с синдромом АГ, которые находились под динамическим контролем врачей «Регистра».

Таблица 6

Структура клинических диагнозов у пациентов с АГ по данным амбулаторного этапа регистра

Диагноз обращения	Мальчики N	Девочки N	Всего N	%
ВСД	76	22	98	56,3
ЛАГ	3	6	9	5,2
АГ неясного генеза	10	6	16	9,5
ЭАГ	5	1	6	3,4
Симптоматическая АГ	30	15	45	25,9
Итого	124	50	174	100

Среди диагнозов у пациентов с синдромом АГ выделяли следующие: синдром вегетативной дисфункции, который включал феномен «ГБХ» и лабильную артериальную гипертензию, и стабильная АГ, которая, в свою очередь, подразделялась на эссенциальную, симптоматическую АГ и артериальную гипертензию неясного генеза. Диагноз «АГ неясного генеза» выставлялся в случае, когда без дополнительных методов обследования характер гипертензии не мог быть установлен.

По данным первичного обращения среди подростков в структуре диагнозов преобладал синдром вегетативной дисфункции по гипертоническому типу (56,3%). У данной категории больных диагноз был

поставлен на основании жалоб и анамнеза, где четко фигурировали неоднократные подъемы АД. Лабильная АГ до проведения СМАД была диагностирована у 9 (5,2%) подростков. Диагноз ЭАГ не вызвал сомнений уже на этапе амбулаторного приема лишь у 6 (3,4%) больных в связи с тем, что у данных лиц имелась наследственная отягощенность по гипертонической болезни как со стороны матери, так и со стороны отца, и по данным первичного обследования они не имели патологии со стороны внутренних органов. Более четверти (25,9%) всех обратившихся составили больные с симптоматической АГ. Стабильная АГ как синдром отмечается при многих заболеваниях. Наибольшее количество подростков (55,5%) данной подгруппы страдали юношеским гипоталамическим синдромом (ЮГС) и имели четко выраженную клиническую картину, позволяющую поставить диагноз уже при первичном обращении - избыток массы тела более II степени с характерным распределением подкожно-жировой клетчатки по женскому типу, гинекомастия, белые, либо бордовые стрии, гиперпигментация естественных складок кожи, гипергидроз, жалобы на частую головную боль и повышение АД. Другой диагноз, не вызывающий сомнений - врожденный порок сердца - коарктация аорты был поставлен у 7 (15,6%) подростков и подтвержден данными ЭХО-КГ. Гораздо реже встретилась АГ на фоне посттравматической энцефалопатии - 4 подростка и заболеваний почек - 9. АГ неясного генеза выставлена 16 подросткам, когда характер гипертензии вызвал сомнения. Среди юношей и девушек, обратившихся на амбулаторный прием, структура клинических диагнозов аналогична. Исключение составляет симптоматическая АГ, где среди девушек преобладала АГ на фоне юношеского гипоталамического синдрома.

Диагностика артериальной гипертензии не представляла трудности при уровне АД, постоянно превышающем границу нормы, для этого было достаточно традиционного измерения АД по методу Короткова в состоянии покоя. У пациентов со слабовыраженным и непостоянным повышением АД и

отсутствием характерных для стабильной АГ вторичных изменений в органах эта задача представляла определенные трудности. Одним из возможных подходов к решению этой проблемы явилось проведение суточного мониторирования артериального давления .

По результатам СМАД пациенты были разделены на группы с явлениями вегетативной дисфункции (ИВ не превышал 25%, средние цифры в пределах нормы, повышение АД первые 30-45 минут от начала исследования и на фоне физической нагрузки), ЛАГ (ИВ 25-50%, средние цифры до 95 перцентиля) и стабильной АГ (повышение средних цифр АД и ИВ более 50%). Совпадение диагнозов приведено в **таблице 7**.

Таблица 7

Структура диагнозов до и после проведения СМАД у подростков с артериальной гипертензией

Диагнозы до проведения СМАД Диагнозы после Проведения СМАД	ВСД N=70	ЛАГ N=32	СтаГ N=72
ВСД N=98	67 (68,4%)	14	17
ЛАГ N=9	0	8 (88,9%)	1
СтаГ N =67	3	10	54 (80,9%)

Примечание: ВСД- вегето- сосудистая дистония, ЛАГ- лабильная артериальная гипертензия, СтаГ-стабильная артериальная гипертензия.

Так в группе подростков с синдромом вегетативной дисфункции, только у 67 (68,4%) диагноз соответствовал поставленному ранее, а в 31,6% случаев имела место гиподиагностика с недооценкой тяжести состояния (у 14 подростков нагрузка давлением соответствовала ЛАГ, а у 17- стабильной АГ). В группу с лабильной АГ вошли 8 подростков из 9, которым был поставлен соответствующий диагноз на амбулаторном этапе, 14 подростков из группы ВСД (% гиподиагностики 46,9) и 10 подростков из группы стабильной АГ

(% гипердиагностики 31,3). Количество лиц со стабильной АГ после проведения исследования увеличилось с 67 до 72 человек. Таким образом, в 23,6% случаев имела место гиподиагностика и в 18 % - гипердиагностика в среднем по всем группам. Наши исследования подтверждают данные литературы, где говорится, что «клиническое» АД по результатам однократных измерений объясняет только 36% измерений суточного АД, при его использовании в 20-40% случаев имеет место гипердиагностика АГ [174].

С мая 2002 года на госпитализацию было направленно 174 подростка (табл.8).

Таблица 8

Структура диагнозов после комплексного обследования подростков с артериальной гипертензией

После комплексного обследования	ВСД N=65	ЛАГ N=37	ЭАГ N=27	САГ N=45
До комплексного обследования				
ВСД N=98	63	15	12	8
ЛАГ N=9	0	8	1	0
ЭАГ N=6		1	5	0
САГ N=45	0	9	1	35
АГ неясного генеза N=16	2	4	8	2

После проведения комплексного обследования был уточнен характер гипертензии у лиц со стабильной АГ. У 27 человек диагностирована ЭАГ, а у 45 симптоматическая АГ. Среди больных с симптоматической АГ преобладали лица с АГ на фоне ЮГС 55,5%. АГ, обусловленная врожденным пороком сердца- коарктацией аорты на предоперационном и послеоперационном этапах – 20,9%, а в 12,7% случаев вторичный характер АГ был обусловлен заболеванием мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, гипоплазия почек, синдром Фрейля, синдром множественности почечных артерий, стеноз почечных артерий) и 6,5% больных имели посттравматическую

энцефалопатию, подтвержденную методом магнитно-резонансной томографии головного мозга (рис 1). Кроме того, у девушек выявлен 1 (2,2%) случай гиперплазии коры надпочечников и 1 (2,2%) случай аутоиммунного тиреоидита. По результатам обследований в НИИ кардиологии пациенты с симптоматической АГ, обусловленной эндокринной патологией и заболеванием почек были направлены для дальнейшего обследования и лечения в специализированные отделения детских больниц г. Томска.

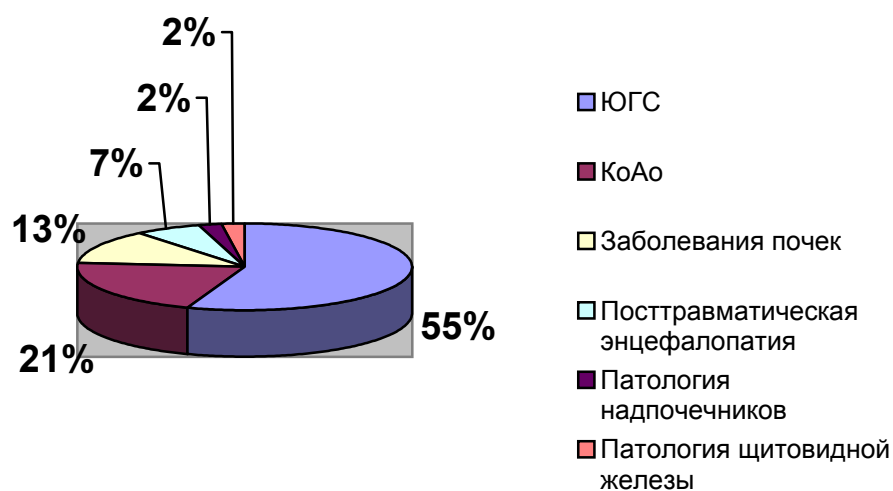


Рисунок 1. Структура симптоматических АГ у подростков.

Эссенциальная АГ диагностирована только в возрастной группе 15-18 лет. 4 подросткам (14,8%) был выставлен диагноз гипертонической болезни (ГБ) 2 степени с поражением органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка и / или дислипидемия, альбуминурия, ангиопатия сосудов сетчатки). 40 пациентов направлялись в стационар для коррекции терапии 2 и более раз.

Разработанный «Регистр артериальных гипертензий у детей и подростков» решил многие проблемы информационной поддержки лечебно-профилактической работы. Постоянное внесение данных о пациентах с синдромом АГ позволяет осуществлять проспективное наблюдение за состоянием их здоровья, внедрение дифференцированной диспансеризации,

определение потребности в современной терапевтической помощи и обеспечение взаимодействия между отделениями детской кардиологии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН и лечебно-профилактическими учреждениями региона.

3.2 Изменения суточного профиля АД при артериальной гипертензии у подростков.

В исследованиях последних лет, касающихся суточных ритмов артериального давления, было показано, что средние величины АД в большей степени воспроизводимы при повторных исследованиях, чем традиционные измерения АД, значительно сильнее коррелирует со степенью выраженности поражений органов-мишеней и позволяют получать дополнительную информацию по таким показателям неблагополучия, как повышенная вариабельность и искаженный суточный профиль АД, исключать гипердиагностику при ГБХ и недооценку тяжести у пациентов с кратковременными и ночными подъемами АД, получать более надежную информацию об эффективности проводимого лечения [141,175]. Суточное мониторирование артериального давления и пульса обеспечивает получение важной информации о состоянии регуляции сердечно-сосудистой системы и позволяет выявить начало артериальной гипертензии на доклиническом этапе.

На амбулаторном этапе всем подросткам с жалобами на повышение АД было проведено СМАД. Для оценки степени повышения АД вычислялись средние цифры систолического и диастолического АД отдельно для каждого времени суток. Среднесуточные показатели являются менее информативными так как не отражают процент повышения средних цифр по сравнению с нормой. Данные СМАД в рандомизированных группах приведены в **таблицах 9,10,11 и 12.**

Средние показатели АД (мм рт ст) и ЧСС уд/мин подростков с повышенным артериальным давлением (M±SD)

Время суток	Параметры	Группа контроля	ГБХ	ЛАГ	ЭАГ
День	САД	110,1±1,99	120,9±1,11	128,8±0,86*#	135,7±1,85*#
	ДАД	62,8±2,46	65,9±1,11	72,5±1,07*#	74,9±2,20*#
	СрАД	78,6±2,32	81,3±1,01	91,4±0,93*#	93,9±1,81*#
	ПАД	46,0±2,27	57,9±2,17#	57,3±1,57#	65,0±2,90#
	ЧСС	80,4±3,04	79,8±2,15	83,2±1,80	84,2±2,33
Ночь	САД	100,6±2,63	107,0±1,33	114,6±1,25*#	122,6±2,19*#
	ДАД	53,8±2,14	53,8±0,94	59,8±1,11#	61,2±20,8#
	СрАД	68,8±1,94	70,9±0,91	77,9±1,12*#	80,7±1,85*#
	ПАД	45,1±2,76	55,0±1,78	55,4±1,51	63,9±2,0*#"
	ЧСС	65,3±1,83	61,9±1,81	65,9±1,79	66,3±1,9

Примечание: в таблице указаны корреляционные взаимосвязи с достоверностью <0,05 * - по сравнению с контрольной группой, # - по сравнению с группой ГБХ, " - по сравнению с группой ЛАГ.

Исходно средние значения в группе ГБХ и ЛАГ оставались в пределах 90-94 перцентиля распределения АД. В группе подростков с ЭАГ средние значения были повышены или находились на верхней границе поло-возрастной нормы. Отмечено достоверное повышение среднего значения систолического и диастолического АД у больных лабильной и эссенциальной АГ по сравнению с группой контроля и группой ГБХ ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). «Гипертония белого халата» рассматривается как феномен повышения АД вследствие тревожной реакции пациента. У части этих подростков САД при «врачебном» измерении достигало 170-180 мм рт ст, а вне врачебного кабинета АД нормализовалось. Суточное мониторирование АД позволяет исключить стабильную АГ в данной группе больных.

При индивидуальном анализе результатов СМАД у подростков с феноменом «ГБХ» отмечалось повышение АД выше нормы, которое сопровождалось тахикардией в течение первых 15-45 минут начала мониторинга, которое после адаптации подростка к исследованию АД снижалось до нормы и пики его повышения, согласно дневнику наблюдения, регистрировались при эмоциональной нагрузке и, гораздо реже, при выраженной физической активности. Во время ночного сна, когда психическая составляющая в регуляции АД наименьшая, артериальное давление не поднималось выше 90 перцентиля. При этом важно учитывать, что СМАД проводилось в привычных и комфортных для ребенка условиях - в домашней обстановке. У ряда пациентов (8 человек), напротив, результаты СМАД были более близки к нормальным в условиях стационара. Данная картина наблюдалась у детей с неблагоприятным климатом в семье. При ликвидации раздражающих факторов АД быстро приходило в норму, нормализовалось самочувствие и настроение.

Достоверные отличия также наблюдались при анализе средних значений пульсового и среднего гемодинамического АД в течение всего периода наблюдений. При отсутствии достоверной разницы средних значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах имелась тенденция к увеличению вариабельности ЧСС по мере прогрессирования заболевания. При проведении корреляционного анализа в группе подростков с эссенциальной АГ были выявлены прямые достоверные связи между средними значениями дневной ЧСС и средним уровнем ДАД днем ($R=0,53;p=0,006$), ночью ($R=0,59;p=0,002$) (табл.10). Кроме того, среднечасовая ЧСС напрямую зависела от средних значений ДАД в ночной период ($R=0,70;p=0,0001$), его максимальных значений ($R=0,52;p=0,006$), а также от нагрузки диастолическим АД на протяжении всех суток (сутки- $R=0,63;p=0,0007$, день- $R=0,68;p=0,0002$ и ночью- $R=0,59;p=0,0018$). В связи с этим средние значения ЧСС зависели и от показателей среднего АД как днем ($R=0,60;p=0,003$), так и ночью

($R=0,58;p=0,003$). В группе детей с лабильной АГ отмечена та же тенденция взаимосвязи ЧСС в период сна с максимальным дневным уровнем диастолического АД ($R=0,61;p=0,0002$) и выявлена зависимость ЧСС ночью от стандартного отклонения ДАД в этот же временной промежуток ($R=0,51;p=0,002$) (табл.11). Увеличение ЧСС по мере роста диастолического АД при АГ можно объяснить как компенсаторную реакцию в ответ на увеличение периферического сопротивления сосудов для обеспечения адекватной перфузии тканей. При ГБХ коэффициент корреляции Пирсона между ЧСС и уровнем ДАД позволил выявить только слабую недостоверную связь.

Выявлены прямые корреляции САД с уровнем общего холестерина ($R=0,54;p=0,03$) и ОХ-ЛПНП ($R=0,52;p=0,006$), обратная корреляция с ОХ-ЛПВП ($R=-0,43;p=0,02$) у пациентов с эссенциальной АГ.

Максимальные значения АД и ЧСС представлены в таблице 12 и на рисунке 2. По мере прогрессирования АГ от группы ГБХ до группы ЭАГ неуклонно растут цифры максимального подъема, как САД, так и ДАД, достоверных различий по ЧСС не наблюдалось.

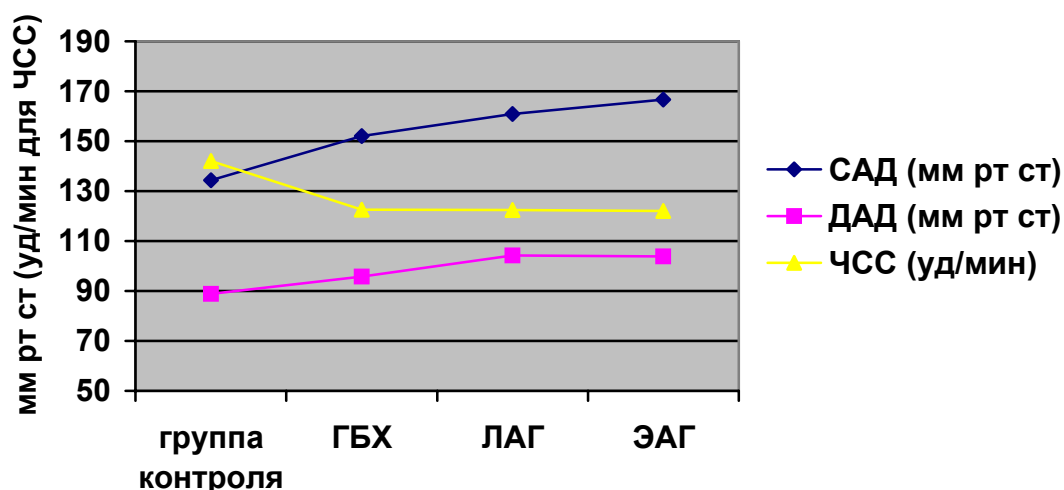


Рисунок 2. Максимальные значения АД и ЧСС на фоне нагрузки.

Максимальные значения (на фоне нагрузки) АД(мм рт ст) и ЧСС(уд/мин) по данным СМАД (M±SD)

Время суток	Параметры	Группа контроля	ГБХ	ЛАГ	ЭАГ
День	САД	134,4±2,08	152±2,57	160,9±2,34#	166,7±3,62*#
	ДАД	88,9±2,2	95,8±2,82	104,2±3,37	103,8±4,45
	СрАД	101,4±2,5	112,4±2,76	120,9±3,05#	122,1±4,1#
	ПАД	64,6±2,68	79,6±2,5#	82,2±1,72#	89,0±3,35#
	ЧСС	142±19,8	122,6±4,4	122,4±2,87	121,4±4,66
Ночь	САД	115,1±3,4	123±1,95	135,4±1,76#*	142±2,9#*
	ДАД	70,0±3,6	66,8±1,58	77,6±2,02*	77,6±2,15*
	СрАД	83,8±3,6	82,3±1,43	94,3±1,83*	98,5±2,2#*
	ПАД	53,6±3,5	65,4±2,17	70,2±2,14#	78,5±2,08#*"
	ЧСС	87±1,78	80,1±2,6	92,7±3,73	87±2,89

Примечание: достоверность <0,05 * - по сравнению с контрольной группой, #- по сравнению с группой ГБХ, "- по сравнению с группой ЛАГ. ПАД- пульсовое артериальное давление.

Повышение АД при эссенциальной АГ даже на начальных стадиях заболевания связано с повышением не только сердечного выброса, но и периферического сопротивления, что коррелирует с величиной ДАД ($R=0,93; p=0,0001$) и продолжительность его повышения в течении суток ($R=0,63; p=0,0002$).

С целью количественной оценки времени, в течение которого регистрируется повышенное АД была разработана концепция «нагрузки давлением» [65]. Нагрузка давлением оценивается по индексу времени гипертензии (ИВ)- проценту измерений, превышающих нормальные показатели. Показатели ИВ едины у взрослых и детей. Тем не менее специалисты США (Т.Pickering [174]) и Канады (М.Myers [135]) предлагают

ориентироваться на несколько другие показатели : до 15%- предположительно нормальный, 15-30% пограничный и более 30% предположительно высокий.

Нами были использованы нормативы, рекомендованные ВНОК (2003г.)- до 25% норма, 25-50%- лабильная АГ и более 50% стабильная АГ. Показатель ИВ, наряду со средними цифрами АД можно рассматривать как основной диагностический критерий тяжести синдрома АГ. Достоверные отличия в индексе времени САД у лиц с синдромом АГ наглядно продемонстрированы на рисунке 3.

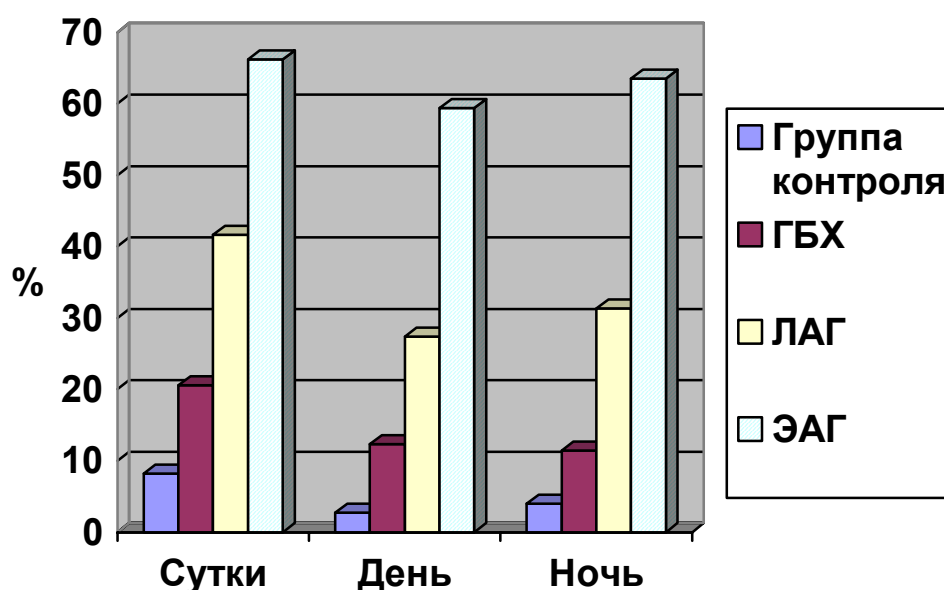


Рисунок 3. Индекс времени САД у подростков с синдромом АГ и группы контроля.

Наиболее достоверна информация при анализе ИВ отдельно для каждого времени суток. Так, ИВ систолического артериального давления в период бодрствования у пациентов с эссенциальной АГ достоверно выше ИВ САД всех групп сравнения и составляет 59,4%, по сравнению с 27,4% при ЛАГ и 12,3% при феномене «ГБХ». Ночью данная тенденция сохраняется. Необходимо отметить, что при лабильной и эссенциальной АГ нагрузка давлением ночью выше, чем днем, что позволяет исключить психические влияния на уровень АД. При эссенциальной АГ индекс времени САД в период

сна увеличивается до 63,5%, а при ЛАГ до 31,3%, что, вероятно, свидетельствует об истинном повышении АД. В то время как при феномене «гипертонии белого халата» ИВ САД в ночной период снижается до 11,4%, что может быть связано с уменьшением воздействия внешних факторов на психику ребенка.

Несколько иная картина наблюдается при анализе нагрузки диастолическим давлением (рис.4).

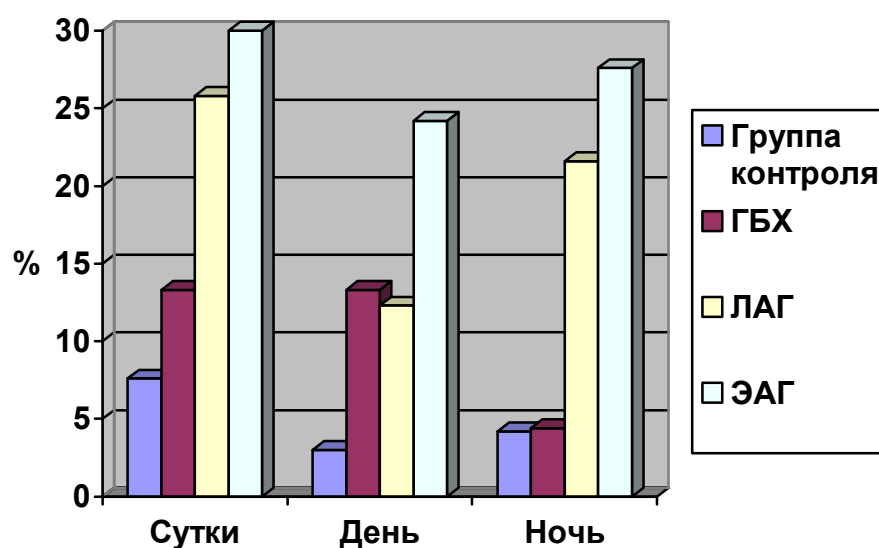


Рисунок 4. Индекс времени ДАД (%) у подростков с синдромом АГ и группы контроля.

В течение всех суток во всех группах наблюдения средние цифры ИВ диастолического АД по всем группам не превышали норму. Тем не менее, при эссенциальной артериальной гипертензии ИВ ДАД днем находился на верхней границе нормы-24,2%, а ночью незначительно превышал ее-27,6% и был достоверно выше, чем у подростков группы контроля и группы с гипертонией белого халата. Пациенты с высоким уровнем нагрузки ДАД, как правило, имеют патологию сосудов почек (стеноз, склерозирование на фоне хронического воспаления и т.д.) и характер АГ рассматривается как симптоматический, в связи с чем они были исключены из исследования.

Анализ суточного профиля АД основан на его подразделении на постоянную и переменную составляющие. Последняя, в свою очередь, делится на относительно медленные и регулярные колебания- суточный ритм и «случайные колебания».

Ультранианые ритмы (колебания с короткими периодами), а также «случайные колебания» на практике, в настоящее время, рассматривают как составляющие вариабельности АД и оценивают по величине стандартного отклонения от среднего значения (Std) (табл.13) за соответствующий период времени. Либо используют коэффициент вариабельности АД.

Таблица 13

Показатели вариабельности (Std) АД (мм рт ст) и ЧСС (уд/мин) у детей с синдромом АГ (M ± SD)

Показатели		Группа контроля N=20	СВД N=37	ЛАГ N=43	ЭАГ N=27
Std САД Мм рт ст	Сутки	11,1±0,75	12,4 ± 0,36	13,3 ±0,44	14,4 ±0,62*#
	День	10,7±0,7	11,1 ± 0,38	12,0 ±0,56	13,2 ±0,68
	Ночь	7,9±0,65	8,9 ± 0,54	11,2 ±0,51#	11,3 ±0,73
Std ДАД Мм рт ст	Сутки	11,2±0,71	11,5 ± 0,39	12,0 ±0,4	12,2 ±0,54
	День	11,0±0,63	10,8 ±0,47	10,8 ±0,5	10,9 ±0,56
	Ночь	7,6±1,12	7,0 ±0,48	9,1 ±0,51#	8,7 ±0,51
Std ЧСС Мм рт ст	Сутки	16,2±2,04	15,2±0,84	15,4 ±0,59	20,7 ±6,2
	День	15,9±2,27	14,2 ±0,79	13,9 ±5,5	13,2 ±0,65
	Ночь	9,0±0,53	7,7 ±0,62	11,2 ±1,06#	8,4 ±0,69

Примечание: достоверность <0,05 * - по сравнению с контрольной группой, #- по сравнению с группой ГБХ.

У больных с эссенциальной АГ выявлены достоверные различия стандартного отклонения САД за день с показателями Std систолического АД у детей с феноменом «гипертония белого халата» (11,2 ±0,38 мм рт ст и 14,4±0,62 мм рт ст соответственно, p=0,04). Аналогичные изменения Std САД

были выявлены в ночные часы ($8,8 \pm 0,54$ мм рт ст и $11,3 \pm 0,73$ мм рт ст соответственно, $p < 0,05$) и в течении всех суток ($12,4 \pm 0,6$ и $14,4 \pm 0,62$ соответственно, $p = 0,04$). Стандартное отклонение систолического АД в ночной период в группе подростков с ЛАГ практически не отличался от Std САД пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией ($11,2 \pm 0,51$ мм рт ст и $11,3 \pm 0,73$ мм рт ст соответственно) и значительно отличался от данных показателей группы контроля и группы с ГБХ ($7,9 \pm 0,65$ мм рт ст и $8,8 \pm 0,54$ мм рт ст соответственно) ($p = 0,038$).

В ночное время превалирует влияние блуждающего нерва, что отражается на динамике изменений вариабельности АД. При анализе показателей Std ДАД не выявлено достоверных различий между группами в среднем за сутки и в дневной период, однако, отмечается тенденция роста показателя по мере прогрессирования синдрома АГ. Ночью наибольшее значение Std ДАД отмечено в группе с ЛАГ $9,1 \pm 0,52$ мм рт ст, что достоверно отличается от Std ДАД группы контроля ($7,6 \pm 1,11$ мм рт ст) ($p = 0,034$).

Вариабельность АД имеет многоуровневую систему регуляции; в ее формировании участвуют биоритмы разных структур организма, включая центральную нервную систему, сердце, сосуды, гормоны. У подростков с ЭАГ имеется более высокая амплитуда колебаний АД по сравнению со здоровыми с тенденцией к снижению перепада «день-ночь». Прогрессирование заболевания приводит к более стабильному повышению АД в ночное время, что и нашло отражение в результатах. Нельзя не отметить зависимость вариабельности АД и пульса от липидного спектра крови при стабильной АГ. Колебания ЧСС ночью были тем меньше, чем выше содержание ОХ-ЛПНП ($R = -0,53; p = 0,05$). Предполагается, что вариабельность АД является независимым фактором риска развития осложнений АГ. Так, при ЭАГ, отмечены прямые влияния повышенной вариабельности САД и ЧСС в дневное время на повреждение почек, проявляющееся альбуминурией ($R = 0,79; p = 0,002$ и $R = 0,70; p = 0,009$). При повреждении эндотелия наблюдалась тенденция к

снижению вариабельности систолического АД ($R=-0,52$; $p=0,006$ - фибриноген и $R =-0,47$; $p=0,01$ – фактор Виллебранда), кривая САД приобретала более плоский вид во время сна. Аналогичное влияние оказывало повышение фибриногена и на вариабельность ДАД в это же время суток ($R=-0,53$; $p=0,05$).

Можно сделать предположение, что значительную роль в резком колебании АД играет дисбаланс вегетативной нервной системы. Опыт обследования пациентов разных возрастных групп показывает, что именно в подростковом возрасте вегетативная составляющая в возникновении АГ является самой сильной, что четко прослеживается у наших пациентов с вегетативной дисфункцией. Особенно заметно влияние дисбаланса вегетативной нервной системы при анализе пульса. Наиболее высокий показатель Std ЧСС наблюдался в группе детей с ЛАГ ($11,2 \pm 1,06$ уд/мин) в ночной период, что достоверно выше показателя Std ЧСС у подростков с ГБХ ($7,7 \pm 0,62$ уд/мин, $p=0,03$). Следует отметить и тот факт, что подростки с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВНС) более подвержены влиянию эмоций и внешних факторов. В ночные часы, когда влияние симпатического отдела ВНС сменяется влиянием парасимпатического отдела и исключается влияние внешних факторов, вариабельность ЧСС значительно снижается с $15,2 \pm 0,83$ уд/мин днем до $7,7 \pm 0,62$ уд/мин ночью. Выявлено снижение колебаний пульса в период активности при повышении уровня адреналина ($R=-0,46$; $p=0,02$).

Значительные отличия выявлены при анализе вариабельности пульсового артериального давления (ПАД), которое в группе пациентов с ЭАГ было достоверно выше показателей всех остальных групп сравнения на протяжении всех суток. Наглядно прослеживается рост Std ПАД по мере прогрессирования АГ (**рис.5**).

Так, например, за сутки этот показатель в группе контроля составил $7,7 \pm 0,6$ мм рт ст, группе ГБХ $8,9 \pm 0,3$ мм рт ст, группе ЛАГ $9,2 \pm 0,3$ мм рт ст и

группе ЭАГ $11,2 \pm 0,5$ мм рт ст, при этом ошибка составляет менее 0,05. Аналогичная картина наблюдается в дневной и ночной период.

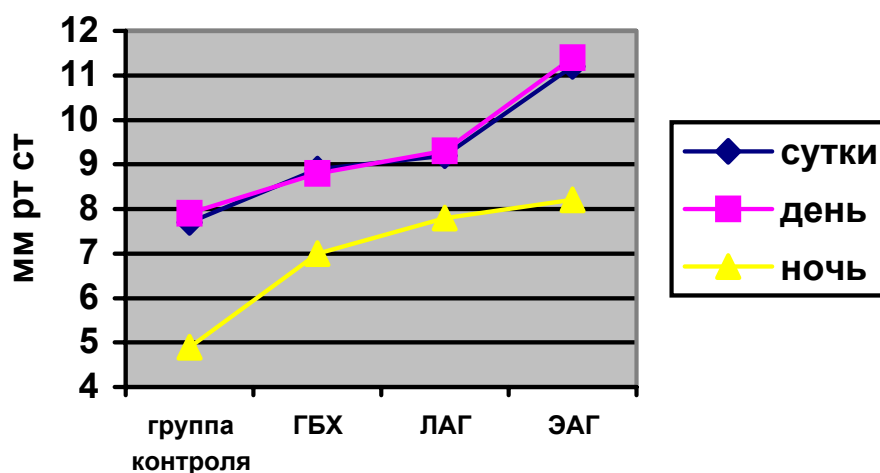


Рисунок 5. Изменение Std ПАД в течении суток по мере прогрессирования АГ.

Повышение АД днем и снижение его ночью является основной характеристикой суточного ритма АД у здоровых людей и больных, как лабильной, так и стабильной АГ, его механизм недостаточно ясен, важную роль, по- видимому, играет уровень дневной активности [25].

Выраженность двухфазного ритма АД день-ночь оценивалась по суточному индексу (СИ). С помощью СМАД, выявлено, что для большинства людей характерно ночное снижение АД на 10-20% по сравнению с дневными показателями, который считается оптимальным, в англоязычной литературе называется «dipper». Степень ночного снижения АД может быть как недостаточной (0-10%), в этом случае пациенты относятся к группе «non-dipper», так и избыточной (более 20%) - «over-dipper». Среди пациентов с повышенным АД суточный индекс может быть различным. Необходимо отметить, что степень ночного снижения АД чрезвычайно чувствительна к

качеству сна. Остановимся отдельно на показателях СИ систолического и диастолического АД в рандомизированных группах (табл.14).

Таблица 14

Варианты суточного индекса АД у подростков с синдромом АГ.

Суточный индекс		Группа контроля		ГБХ		ЛАГ		ЭАГ	
		N=14	%	N=26	%	N=33	%	N=26	%
САД	dipper	6	42,86	17	65,38	19	57,58	11	42,31
	Non-dipper	8	57,14	9	34,62	13	39,39	11	42,31
	Over-dipper	0	0	0	0	1	3,03	2	7,69
	Night-piker	0	0	0	0	0	0	2	7,69
ДАД	dipper	10	71,43	10	38,46	10	31,25	10	38,46
	Non-dipper	2	14,29	3	12,5	6	18,75	6	23,08
	Over-dipper	2	14,29	13	50,0	17	51,51	9	34,62
	Night-piker	0	0	0	0	0	0	1	3,85

При анализе степени ночного снижения САД, обнаружено, что наиболее адекватное ночное снижение САД (dipper) наблюдалось в группе детей с феноменом «гипертония белого халата» (в 65,38%) и у пациентов с ЛАГ (в 57,58% случаев). Суточный индекс систолического АД у в пределах 10-20% у подростков группы контроля и ЭАГ наблюдался в 42,86 и 42,31% случаев соответственно. Чрезмерное снижение САД (over-dipper) отмечено только у подростков с лабильной и стабильной АГ (в 3,03% и 7,69% случаев соответственно). У больных с чрезмерным падением АД в ночные часы, по данным литературы, наблюдаются ишемические осложнения и требуют осторожности при применении препаратов пролонгированного действия [48].

Большой процент подростков (41,4%), независимо от степени выраженности синдрома артериальной гипертензии, имели недостаточную степень ночного снижения САД (non-dipper). При феномене «гипертония белого халата» СИ менее 10% встретился у 9 (34,62%) подростков, при ЛАГ у 13 (39,39%). Причем в группе контроля более половины человек могли быть отнесены к «нон-дипперам». Отсутствие адекватного снижения систолического АД в ночной период обусловлено, вероятно, плохим сном в результате проводимого суточного мониторирования АД. Часть пациентов отмечали частые пробуждения при накачивании манжеты, что не могло не сказаться на результатах обследования. Для детей со стойким повышением АД характерен более «ригидный» профиль АД с незначительным его колебанием в зависимости от времени суток, что потенциально опасно как фактор повреждения «органов- мишеней». Более часто (42,31%) при ЭАГ встретился другой тип суточного профиля АД, при котором, во- первых, максимальные значения САД зарегистрированы в вечернее время, во- вторых в ночное время спонтанного снижения САД либо не наблюдалось, либо это снижение было выражено незначительно (менее 10% от дневных значений).

Еще реже встретился тип суточной кривой с парадоксальным повышением САД в ночной период (night-peaker)- 2 подростка из группы ЭАГ. В других группах данный феномен не отмечен. У 50% детей с эссенциальной артериальной гипертензией отмечается незначительное снижение САД в период сна, либо, его парадоксальное повышение. Таким образом, у пациентов с ЭАГ наиболее часто встречается «монотонный» суточный профиль САД с сохранением ночной гипертензии, в связи с чем, их можно выделить в группу повышенного риска по развитию гипертрофии левого желудочка и поражению других «органов – мишеней».

Суточный индекс систолического АД напрямую взаимосвязан со средним уровнем САД в дневное время ($R=0,57;p=0,0024$), с нагрузкой давлением САД ($R=0,64;p=0,0001$) и уровнем среднего гемодинамическим

давлением ($R=0,50;p=0,017$) в группе пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (**табл.10**). При лабильной АГ отмечены обратные связи между суточным индексом САД и максимальными значениями систолического АД ($R=-0,74;p=0,0001$), средним АД ($R=-0,66;p=0,0001$), и прямые достоверные связи СИ систолического АД и нагрузкой САД днем ($R=0,49;p=0,003$) и средним уровнем диастолического АД ночью ($R=0,46;p=0,006$) (**табл.11**). При феномене «гипертония белого халата», как и при ЭАГ, суточный индекс САД напрямую взаимосвязан с СИ диастолического АД ($R=0,68;p=0,0001$ и $R=0,85;p=0,0001$ соответственно). Нами обнаружена интересная прямая взаимосвязь между массой тела при рождении ребенка и величиной СИ САД в подростковом возрасте ($R=0,49;p=0,04$), то есть, чем выше масса тела при рождении, тем более адекватное снижение АД наблюдается в ночное время.

При попытке анализа влияния гуморальных факторов на величину суточного индекса САД выявлена связь с уровнем фактора Виллебранда ($R=0,49;p=0,03$) и отрицательная корреляция с уровнем норадриналина в суточной моче ($R=-0,48;p=0,04$) в группе подростков с гипертонией белого халата. Данные влияние распространяются и на суточный индекс диастолического артериального давления ($R=0,65;p=0,003$ и $R=-0,46;p=0,05$ соответственно). При лабильной АГ обнаружена взаимосвязь суточного индекса как САД, так и ДАД и уровня кортизола сыворотки крови ($R=0,42;p=0,03$ и $R=0,45;p=0,01$ соответственно). При эссенциальной АГ существенных влияний на суточный индекс гуморальных факторов не выявлено.

Несколько иная картина отмечена при анализе суточного индекса ДАД. Диастолическое артериальное давление отражает состояние общего периферического сосудистого сопротивления. Чем выше уровень ДАД, тем больше сосудистое сопротивление. Нормальное снижение диастолического АД в ночной период одинаково часто встречается во всех группах наблюдения: при ГБХ у 38,46%, при ЛАГ у 31,25% и при ЭАГ-38,46% подростков. В группе

контроля СИ в пределах 10-20% встретился значительно чаще в 71,43% случаев. «Нон-дипперы» по диастолическому АД, как и по систолическому АД, преобладали у подростков с эссенциальной АГ -6 человек (23,08%). В этой же группе отмечен 1 случай повышение средних цифр ДАД по сравнению с дневными значениями. Суточный индекс менее 10% у подростков с гипертонией белого халата и лабильной АГ встретился в единичных случаях (у 12,5% и 18,75% подростков соответственно). Во всех группах наблюдения преобладали лица с избыточным снижением ДАД в ночное время (over-dipper – СИ >20%)- у половины подростков в группах ГБХ и ЛАГ. Несколько меньшее количество подростков (34,62%) с данным суточным индексом в группе пациентов с эссенциальной АГ. В группе контроля данный тип суточной кривой диастолического АД был обнаружен у 14,3% обследуемых.

Полученные результаты, вероятно, обусловлены влиянием вегетативной нервной системы на сосудистый тонус. Можно сделать предположение, что чем выше лабильность ВНС, тем в большей степени это проявляется «неадекватным» изменением сосудистого тонуса.

У больных АГ уменьшение различий между уровнем АД в дневное и ночное время нередко ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка [52]. Данные литературы частично сочетаются с результатами, полученными данными в ходе нашего исследования. Так снижение суточного индекса ДАД в группе ЭАГ оказывало влияние на увеличение межжелудочковой перегородки ($R=-0,43;p=0,03$), а снижение СИ САД на увеличение задней стенки левого желудочка ($R=-0,4;p=0,05$). У подростков с эссенциальной АГ выявлены достоверные обратные корреляции между суточным индексом САД, массой миокарда ЛЖ ($R=-0,43;p=0,03$) и индексом ММЛЖ ($R=-0,42;p=0,04$).

Корреляционный анализ суточного индекса диастолического АД (табл.10,11) показал его прямую связь с максимальными значениями систолического АД днем ($R=0,55;p=0,004$) у подростков со стабильной АГ и у

лиц с лабильной АГ с индексом времени систолического АД днем ($R=0,47;p=0,005$), средними цифрами диастолического АД в период бодрствования ($R=0,60;p=0,0002$) и его максимальными значениями во время сна ($R=0,46;p=0,008$), а так же со средним гемодинамическим давлением ночью ($R=0,63;p=0,0001$). В то время как при гипертонии белого халата СИ диастолического АД взаимосвязан со средними цифрами систолического АД днем ($R=0,52;p=0,006$) и средним гемодинамическим давлением в этот же период ($R=0,58;p=0,003$).

С учетом известной печальной статистики роста числа церебральных катастроф в утренние часы, характеризующиеся ростом давления и ЧСС, предпринимаются попытки введения показателей, учитывающих динамику АД и ЧСС в этот критический период [44,163,174]. Для характеристики поведения давления в утренний период (с 4 до 10 часов) мы анализировали такой показатель, как скорость нарастания АД или скорость утреннего подъема (УП) АД. Вероятно, УП артериального давления происходит в результате выраженной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы во время пробуждения, повышения концентрации адреналина и норадреналина в крови. Утренний подъем АД при пробуждении наблюдается практически у всех людей, в том числе и лиц без патологического повышения АД, и отражает его циркадные изменения в течении суток [94]. В нашем исследовании скорость утреннего подъема АД достоверно выше в группе пациентов с ЭАГ ($p=0,02$) по сравнению с группой контроля и составляет 17,9 мм рт ст/час для САД и 23,2 мм рт ст для ДАД (**рис.6**). Это повышение АД рассматривается как пусковой механизм сердечно-сосудистых осложнений. В действительности дело обстоит сложнее, так как утренний подъем АД сочетается с рядом других неблагоприятных изменений в организме больного, свойственных этому периоду: повышение тонуса артерий, в том числе коронарных, повышением агрегационной способности тромбоцитов и снижением фибринолитической активности крови [44,48,159].

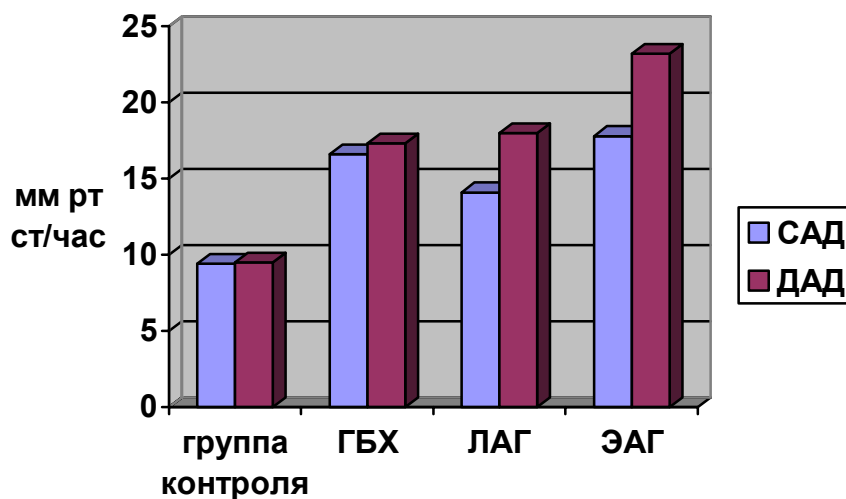


Рисунок 6. Скорость утреннего подъема АД (мм рт ст/час).

Утренний подъем систолического АД у подростков с ЭАГ зависел от максимальных значений САД в дневной период ($R=0,50; p=0,022$) это объясняется тем, что максимальные уровни АД наблюдаются как раз утром с 4 до 10 утра, когда и анализируется скорость УП артериального давления (табл.9,10). Выявлена обратная связь со стандартным отклонением ЧСС днем ($R=-0,54; p=0,011$). В этой группе отмечены прямые взаимосвязи скорости утреннего подъема ДАД с средними значениями САД днем ($R=0,50; p=0,017$), нагрузкой САД в этот же период ($R=0,64; p=0,0003$) и в меньшей степени с индексом времени ДАД днем ($R=0,48; p=0,02$). Кроме того скорость УП систолического АД связан с средними ЧСС днем ($R=0,52; p=0,01$). При лабильной АГ отмечены прямые корреляционные взаимосвязи скорости утреннего подъема диастолического АД с показателями variability как САД (Std САД- $R=0,5; p=0,007$ и коэффициентом variability- $R=0,53; p=0,005$), так и ДАД (Std ДАД - $R=0,54; p=0,035$ и коэффициентом variability- $R=0,66; p=0,0002$) в период бодрствования. При сопоставлении скорости утреннего подъема САД у подростков с ГБХ и параметров биохимии получена прямая корреляционная связь с уровнем фибриногена

($R=0,59;p=0,006$), а в группе ЛАГ- с индексом атерогенности ($R=0,65;p=0,0015$),. Скорость утреннего подъема ДАД коррелировала с индексом атерогенности ($R=0,59;p=0,005$) и уровнем кортизола ($R=0,54;p=0,01$).

Изложенные в нашей работе результаты свидетельствуют, что изменения АД при разной степени выраженности синдрома артериальной гипертензии – от ГБХ до стабильной АГ имеют достаточно четкие различия. Однократное измерение АД обычным методом не дает представлений о «поведении» АГ в течение суток, при проведении СМАД был выявлен ряд отличий, которые можно считать дифференциально- диагностическими.

Таким образом, подростки со стабильным повышением АД, по данным СМАД, отличаются от лиц с периодическими подъемами АД не только более высокими средними цифрами значений систолического и диастолического АД, но и большей вариабельностью преимущественно САД не зависимо от времени суток и его недостаточным снижением, либо парадоксальным повышением в ночной период.

3.3 Ремоделирование миокарда левого желудочка при синдроме артериальной гипертензии.

Изменение внутрисердечной гемодинамики и процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца неоднозначно влияют на развитие и прогноз течения артериальной гипертензии [154].

Большинство обследованных нами подростков (77%) с синдромом артериальной гипертензии не имели гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). У 23% подростков были обнаружены отличные от нормального вариант ремоделирования ЛЖ. В связи с этим изменения, выявленные при проведении эхокардиографического исследования сердца, характеризующие геометрические особенности сердца, заслуживают особого внимания.

В таблице 15 представлены показатели центральной и периферической гемодинамики у подростков с повышением АД. Одним из основных показателей гипертрофии миокарда ЛЖ является масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и, наиболее четко отражающий показатель- индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Таблица 15

Показатели ЭХО-КГ в рандомизированных группах (M±SD)

Параметры ЭХО-КГ	Группа контроля N=20 4	ГБХ N=27 1	ЛАГ N=37 2	ЭАГ N=27 3	Р межгрупповая	Р попарно
ММЛЖ г	116,9±38,9	140,0±52,2	152,2±40,5	155,6±48,3	0,017	P2-4=0,038 P3-4=0,039
ИММЛЖ г/м ²	73,9±22,1	86,4±26,1	87,9±20,8	89,2±25,7	0,123	
МЖП мм	7,2±1,0	7,8±1,1	8,3±1,4	8,5±1,2	0,008	P2-4=0,039 P3-4=0,015
КДР мм	46,2±4,3	47,7±3,8	48,5±3,7	47,5±4,9	0,499	
КСР мм	27,0±3,1	27,5±3,2	28,7±3,3	28,0±3,7	0,196	
ФВ %	71,7±3,6	72,4±5,3	70,9±6,4	70,7±5,9	0,896	
ЛП мм	7,2±1,0	7,8±1,1	8,3±1,4	8,5±1,2	0,008	P2-4=0,039 P3-4=0,015
ЗС мм	7,1±0,8	7,7±2,4	7,9±1,2	8,4±1,3	0,002	P1-3=0,042 P3-4=0,006
DS %	41,6±2,8	41,0±5,8	38,7±10,8	40,7±4,2	0,911	
ОПСС ед	1725± 245,07	1560,58± 478,71	1359,21± 459,05	1418,24± 423,1		
МОК л/мин	3,9±0,64	5,0±1,95	6,4±2,80	6,2±2,59	0,009	

Примечание: МЖП- межжелудочковая перегородка, КДР- конечный диастолический размер, КСР- конечный систолический размер, ФВ- фракция выброса, ЛП-левое предсердие, ЗС- задняя стенка, DS- передне-заднее укорочение, ОПСС- общее периферическое сопротивление сосудов, МОК- минутный объем кровообращения.

В анализируемых нами группах отмечается увеличение ММЛЖ по мере прогрессирования артериальной гипертензии. Так в группе детей с ГБХ масса миокарда ЛЖ составила 140±52,2 г., при лабильной артериальной гипертензии ММЛЖ увеличилась до 152,2±40,5 г., при ЭАГ до 155,6±48,3г. Полученные данные в группах лабильной и стабильной АГ достоверно превышали

аналогичный показатель у подростков группы контроля ($p=0,038$ и $p=0,039$ соответственно). В соответствии с современными рекомендациями, критерием гипертрофии ЛЖ является индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), который зависит от роста и массы пациента. Тенденция увеличения ИММЛЖ сохраняется по мере увеличения АД, но различия не достоверны. Отсутствие значительной гипертрофии миокарда левого желудочка, по-видимому, связано с молодым возрастом пациентов и небольшой длительностью заболевания. Действительно, как указывалось выше, средние показатели ИММЛЖ не превышали норму, если в качестве критериев использовались стандартные изменения ($131\text{г}/\text{м}^2$ у юношей), основанные на результатах Фремингемского исследования. Однако, в кардиологии, в настоящее время, имеется тенденция к использованию все более низких показателей ИММЛЖ. Так при ИММЛЖ более $116\text{ г}/\text{м}^2$ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 3-4 раза выше, чем при $75\text{ г}/\text{м}^2$ [164,192].

Процесс гипертрофии ЛЖ затрагивает увеличение относительной толщины стенок миокарда, как межжелудочковой перегородки (МЖП), так и задней стенки (ЗС) левого желудочка, что наглядно отражено в **таблице 15**. Толщина ЗС левого желудочка при эссенциальной гипертензии достоверно больше толщины ЗС ЛЖ подростков с ГБХ и группы контроля ($8,4\pm 1,3$ мм и $7,7\pm 2,4$ мм, $p=0,042$ и $7,1\pm 0,8$ мм, $p=0,006$ соответственно). Аналогично увеличивалась и толщина МЖП до $8,5\pm 1,2$ мм при эссенциальной АГ и до $8,3\pm 1,4$ мм при лабильной АГ, при этом при «гипертонии белого халата» толщина межжелудочковой перегородки не превысила $7,8\pm 1,1$ мм, межгрупповые различия составили 0,008. Вместе с тем, такой процесс ремоделирования левого желудочка не в состоянии в полной мере компенсировать увеличение постнагрузки на миокард в фазу систолы и диастолы. Несколько снижен и индекс глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса) при лабильной и стабильной АГ до $70,9\pm 6,4\%$ и $70,7\pm 5,9\%$ соответственно, по сравнению с группой контроля и подростками с ГБХ.

Несмотря на это, конечный диастолический размер ЛЖ, несколько больше при синдроме АГ по сравнению с контрольной группой (47,5-48,5 мм), что может свидетельствовать о вовлечении механизма Франка-Старлинга в процесс обеспечения адекватного объема сердечного выброса в покое. Для обеспечения достаточной величины сердечного выброса при повышенном АД происходят определенные перенапряжения в системе гемодинамики, которые приводят к ремоделированию миокарда. На рисунках 7,8,9 приведено графическое изображение изменений показателей гемодинамики при синдроме артериальной гипертензии.

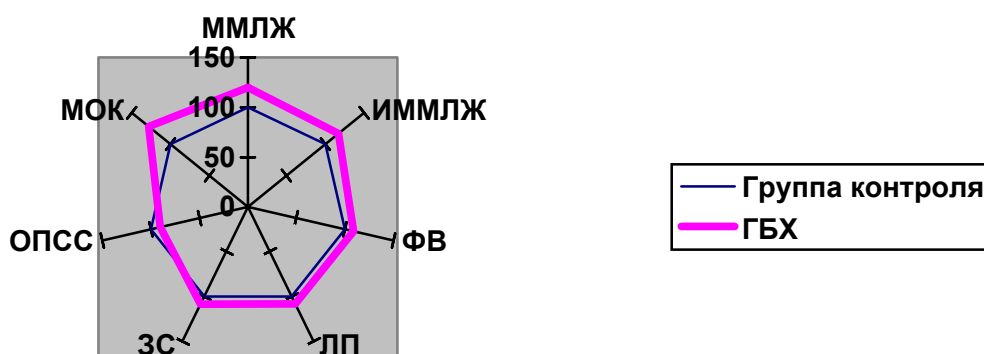


Рисунок 7. Графическое изображение изменений показателей гемодинамики (в %) при феномене «гипертония белого халата».

У пациентов с ГБХ в отличие от группы контроля отмечается незначительный рост массы миокарда ЛЖ и увеличение МОК при снижении ОПСС.

При лабильной АГ отмечается более выраженное увеличение массы миокарда ЛЖ, рост МОК и уменьшение общего периферического сопротивления.

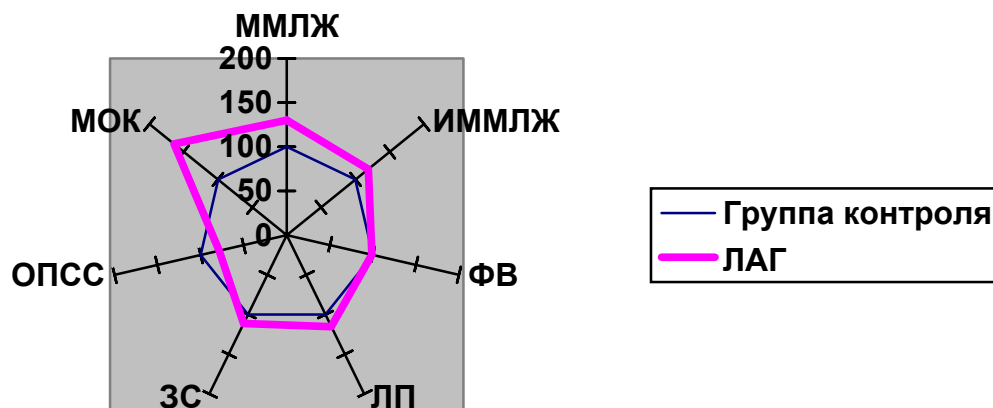


Рисунок 8. Графическое изображение изменений показателей гемодинамики (в %) при лабильной АГ.

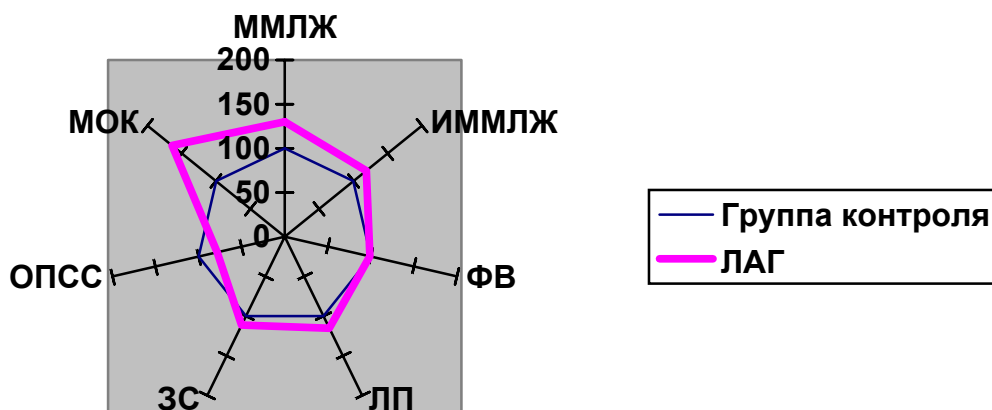


Рисунок 9. Графическое изображение изменений показателей гемодинамики (в %) при эссенциальной АГ.

Эссенциальная АГ характеризуется увеличением размеров стенок ЛЖ, его массы миокарда, значительным увеличением минутного объема кровообращения с тенденцией к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов.

Характер ремоделирования не однотипен и зависит от многих причин, ведущими из которых являются гемодинамические и нейрогуморальные [70]. Однако в литературе встречаются лишь единичные данные, посвященные структурно- функциональной перестройке сердца у подростков с артериальной гипертензией.

Известно [138], что для больных с АГ, в генезе которой ведущую роль играют вазоспастические реакции, характерны концентрический тип ремоделирования левого желудочка, низкий сердечный выброс и высокое периферическое сопротивление сосудов. Такой тип встретился у одного подростка с первичной АГ (4,35%) (табл.16).

Таблица 16

Типы геометрии левого желудочка у подростков с синдромом артериальной гипертензии.

Группы сравнения	Нормальная геометрия ЛЖ		Концентрическое ремоделирование		Концентрическая ГЛЖ		Эксцентрическая ГЛЖ	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Группа контроля N=14	14	100	0	0	0	0	0	0
ГБХ N=19	19	100	0	0	0	0	0	0
ЛАГ N=30	30	100	0	0	0	0	0	0
ЭАГ• N=23	19	82,61	1	4,35	0	0	3	13,04

Примечание: достоверная разница между нормальной геометрией и гипертрофией между группами ЛАГ и ЭАГ, $p=0,030$

У трех пациентов (13,04%) с ЭАГ отмечалось эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, которое больше характерно для больных с «объем-зависимой» АГ (высокий сердечный выброс и низкое периферическое сопротивление). Не исключено, что процессы ремоделирования у этих подростков происходят как реакция на значимые изменения в сосудистом

бассейне. Подростки всех остальных групп имели нормальную геометрию ЛЖ. Достоверность межгрупповых различий составила 0,030.

Результаты изучения гемодинамики у подростков с повышенным АД позволили выявить увеличение минутного объема крови (МОК) по мере прогрессирования артериальной гипертензии, межгрупповые различия составили 0,009 (табл.15). Наибольших значений МОК достиг при лабильной и стабильной АГ ($6,4 \pm 2,80$ л/мин и $6,25 \pm 2,59$ л/мин соответственно). В этих же группах отмечено и снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), до $1359,21 \pm 459,05$ ед при ЛАГ и $1418,24 \pm 423,1$ ед при ЭАГ. Эти данные свидетельствуют о формировании гиперкинетического типа кровообращения при формировании синдрома артериальной гипертензии. Прослеживая корреляционные связи отмечена зависимость ОПСС преимущественно от величины АД (как систолического, так и диастолического), нагрузки давлением и его вариабельности у пациентов с лабильной и эссенциальной АГ.

По данным литературы по проблеме АГ большинство авторов указывают на наличие положительных связей между показателями суточного профиля АД и гипертрофии миокарда ЛЖ [63,157,181]. При этом одни авторы отмечают ее тесную связь со среднесуточными, дневными и ночными значениями АД и его «нагрузки» [63,157,181], другие с вариабельностью АД [131].

В группах пациентов с эссенциальной и лабильной АГ результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии прямой связи между ИММЛЖ и коэффициентом вариабельности дневного САД ($R=0,48; p=0,015$ и $R=0,58; p=0,002$ соответственно), и с коэффициентом вариабельности частоты сердечных сокращений в ночное время ($R=0,58; p=0,003$) у подростков с ЛАГ (табл.17,18). Помимо этого ИММЛЖ напрямую зависел от средних цифр и нагрузки давлением независимо от времени суток. Таким образом, вариабельность АД влияет на увеличение ММЛЖ, а, следовательно, и на

развитие гипертрофии миокарда. Отмечена связь увеличения массы миокарда ЛЖ и снижения суточного индекса САД. Зависимость отдельных параметров ЭХО-КГ от показателей суточного мониторирования АД продемонстрирована в **таблицах 17 и 18**. Отмечено влияние суточного индекса систолического и диастолического АД на фракцию выброса ($R=0,50;p=0,03$ и $R=0,65;p=0,003$ соответственно), скорости утреннего подъема САД при гипертонии белого халата и скорости утреннего подъема ДАД при эссенциальной АГ на этот же параметр ЭХО-КГ ($R=0,57;p=0,006$ и $R=0,58;p=0,003$ соответственно). Кроме того, отмечены прямые достоверные зависимости скорости УП систолического АД и размерами левого предсердия ($R=0,41;p=0,04$), межжелудочковой перегородки ($R=0,57;p=0,0086$) и величиной переднее-заднего укорочения левого желудочка в период систолы (DS) ($R=0,65;p=0,0008$) в группе ЭАГ.

При исследовании связей между отдельными показателями ЭХО-КГ и гуморальными факторами у подростков с эссенциальной АГ установлены следующие достоверные корреляционные взаимосвязи между ИММЛЖ и уровнем фактора Виллебранда ($R=0,52;p=0,007$). Размера МЖП с уровнем мочевого кислоты ($R=0,7;p=0,05$), адреналина ($R=-0,61;p=0,03$) и альбуминурии ($R=0,62;p=0,01$). У пациентов с лабильной АГ выявлены обратные достоверные связи между уровнем общего холестерина, его фракций- ЛПНП и конечным диастолическим размером левого желудочка ($R=-0,60;p=0,0018$; $R=-0,58;p=0,003$), и прямая связь между уровнем общего холестерина и массой миокарда ЛЖ ($R=0,67;p=0,0004$).

Полученные нами данные подтверждают установленную в других исследованиях связь между гипертрофией левого желудочка и показателями АД по данным его суточного мониторирования. Согласно результатам нашего исследования для формирования гипертрофии ЛЖ наибольшее значение имели показатели САД- его средняя величина независимо от времени суток, «нагрузка повышенным САД», вариабельность САД в дневной период и скорость его утреннего подъема.

3.4 Диагностическая ценность велоэргометрической пробы при повышенном артериальном давлении.

По данным литературы, одним из оптимальных способов выявления артериальной гипертензии в период ее становления, особенно у лиц молодого возраста, является проба с дозированной физической нагрузкой (ДФН) [2]. В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о прогностической ценности реакции гемодинамики на нагрузку у пациентов в дебюте АГ. Гипертензивная реакция на ДФН, которая определяется с помощью проведения пробы на велоэргометре (ВЭМ-проба), может быть предиктором развития АГ через определенный период времени у лиц с предрасположенностью к ней [2,167]. Кроме того, ВЭМ -проба позволяет определить толерантность к физической нагрузке (ТФН).

ДФН на велоэргометре проводилась утром спустя 2 часа после приема пищи в положении сидя с записью ЭКГ в 3-х стандартных отведениях. АД и ЧСС определялись автоматически и регистрировались в исходе, на каждой ступени увеличения нагрузки и в период восстановления на 1, 3 и 5 минуте. ВЭМ- проба проводилась в непрерывно возрастающем режиме мощности начиная с 10Вт с последующим ее увеличением каждые 3 минуты до достижения субмаксимальной ЧСС 165-170 ударов/минуту. Прекращение проведения исследования проводилось при появлении первых признаков не адекватной реакции больных согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ (1970), экстенсивном росте АД или достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений, либо физическом утомлении пациентов.

При проведении ВЭМ- пробы отмечалась низкая физическая подготовка подростков всех групп наблюдения, что проявлялось в быстрой утомляемости детей и отказе от проведения дальнейшего исследования еще до достижения субмаксимальной ЧСС . Данные ВЭМ- пробы представлены в **таблице 19**.

Результаты велоэргометрии у подростков с повышением АД ($M \pm SD$)

Группы сравнения	САД на высоте нагрузки Мм рт ст	ДАД на высоте нагрузки Мм рт ст	ЧСС на высоте нагрузки Уд/мин	ТФН Вт
Группа контроля (4) N=20	159,4±15,99	64,6±15,03	161,6±16,77	90,8±24,77
ГБХ (1) N=27	168,4±15,79	71,0±12,89	160,6±21,34	87,5±33,17
ЛАГ (2) N=37	165,3±23,37	71,1±16,63	151,2±22,79	97,6±30,63
ЭАГ (3) N=23	178,8±14,46	73,5±18,27	140,2±18,19	66,9±28,34
P межгрупповая	0,037	0,457	0,007	0,024
P попарно	P3-4=0,049		P1-3=0,01	P2-3=0,023

Четверо юношей с эссенциальной АГ не были допущены к проведению пробы в связи с высоким исходным уровнем АД. У 8 человек этой же группы исследование было прекращено досрочно в связи с эксцессом нарастания АД на минимальную (10-25Вт) нагрузку, при этом подростки чувствовали себя удовлетворительно и были готовы к дальнейшему проведению пробы. В группе пациентов с ЭАГ при проведении ВЭМ-пробы отмечалось развитие выраженной гипертензивной реакции, проявляющейся прежде всего подъемом САД до 178,8±14,46 мм рт ст, что достоверно выше повышения систолического АД на нагрузку контрольной группы -159,4±18,99 мм рт ст ($p=0,037$). При этом отмечался наименьший подъем частоты сердечных сокращений -140±18,19 ударов/мин и субмаксимальная ЧСС не была достигнута ни у одного подростка ($p=0,01$ по сравнению с группой ГБХ), что, вероятно, связано с ограниченными компенсаторно-адаптационными возможностями сердечно-сосудистой системы в ответ на нагрузку. Больные

ЭАГ, прежде всего ввиду развития резкого роста АД, при достижении пороговой нагрузки имели достоверно более низкие по сравнению с другими группами наблюдения показатели толерантности к физической нагрузке ($p=0,024$). Об этом говорит средний предельный уровень нагрузки, который составил лишь $66,9 \pm 28,34$ Вт, хотя обследованные лица в обеих группах были физически нетренированными.

Во время проведения ВЭМ-пробы подростки предъявляли жалобы на усталость, плохое самочувствие и отказ от проведения пробы был в группе пациентов с синдромом вегетативной дисфункции (ГБХ), уровень САД на высоте нагрузки составил $168,4 \pm 15,79$ мм рт ст, ДАД $71,0 \pm 12,89$ мм рт ст. Причем в 80 % случаев не была достигнута субмаксимальная ЧСС в связи с отказом от проведения исследования по субъективным причинам. Средний уровень ЧСС по группе на пике нагрузки составил $160,6 \pm 21,34$ удара/мин и, ТФН составила $87,5 \pm 33,17$ Вт. Это связано с плохой физической формой пациентов, ведением малоподвижного образа жизни. Причем при измерении АД в палате методом Короткова через 10 минут после обследования АД у всех детей было в пределах нормы. Наибольшую толерантность к физической нагрузке имели пациенты с лабильной АГ- $97,6 \pm 30,63$ Вт, при этом АД на высоте нагрузки составило $165,3 \pm 23,37$ мм рт ст САД и $71,1 \pm 16,63$ мм рт ст ДАД, при этом максимальная ЧСС $151,2 \pm 22,79$ ударов/мин.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые достоверные связи между продолжительностью проведения ВЭМ-пробы и величиной суточного индекса САД практически во всех группах ($R=0,67$; $p=0,05$ в группе ГБХ, $R=0,53$; $p=0,04$ в группе ЭАГ). Чем выше нагрузка давлением при проведении СМАД, тем быстрее рост АД на физическую нагрузку. В группе ЭАГ отмечена прямая достоверная связь между временем проведения пробы и уровнем сахара крови при проведении теста толерантности к глюкозе ($R=0,82$; $p=0,0037$) и обратная связь с содержанием норадреналина в суточной моче ($R=-0,80$; $p=0,01$). От этих же показателей зависела и толерантность к

физической нагрузке ($R=0,58;p=0,04$ и $R=-0,55;p=0,025$ соответственно). При лабильной АГ обратная связь выявлена между ТФН и средними показателями ЧСС в ночное время ($R=-0,49;p=0,04$). В группе пациентов с ГБХ обнаружено влияние утреннего подъема САД на толерантность к физической нагрузке ($R=-0,63;p=0,01$). Дети с избыточной массой тела хуже переносили физическую нагрузку, в связи с чем выявлена обратная корреляция веса и времени проведения ВЭМ-пробы ($R=-0,63;p=0,01$), что согласуется с данными литературы. При попытке выявить влияние гуморальных факторов на толерантность к физической нагрузке были выявлены обратные достоверные связи с уровнем общего холестерина ($R=-0,52;p=0,03$) и кортизола ($R=-0,67;p=0,048$) в группе лиц с ГБХ. Так же обратная связь ТФН и индекса атерогенности ($R=-0,54;p=0,03$) и прямая связь с уровнем фактора Виллебранда ($R=0,51;p=0,03$) у подростков с лабильной АГ. При ЭАГ отмечены прямая связь ТФН с уровнем мочевой кислоты сыворотки крови ($R=0,59;p=0,03$) и обратная связь с содержанием норадреналина в суточной моче ($R=-0,56;p=0,025$). На время проведения ВЭМ-пробы влияли те же гуморальные факторы. Таким образом, выявлено отрицательное влияние избыточной массы тела, нарушений липидного спектра сыворотки крови и повышения норадреналина на толерантность к физической нагрузке.

ГЛАВА 4

МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОДРОСТКОВ С ПОВЫШЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.

(Результаты собственного исследования и их обсуждение)

4.1 Маркеры метаболического синдрома при артериальной гипертензии у подростков.

В последние годы существенно возрос интерес к изучению сочетания факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний - ожирения, дислипидемии, гиперурикемии, гиперандрогении, артериальной гипертензии, а так же сниженной толерантности к глюкозе, обусловленной гиперинсулинемией [40,94]. Сочетание подобных состояний получило название «метаболического синдрома» (МС). Объединяющей основой всех проявлений МС является первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия. Среди взрослых пациентов распространенность МС составляет от 5 до 20% [94,195]. Нарушения, объединенные рамками МС, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии и атеросклеротических поражений сосудов. Разумеется, не все компоненты МС встречаются одновременно. В связи с этим в подростковом возрасте целесообразно исследовать отдельные признаки метаболического синдрома и их сочетания.

Выявление маркеров МС проводили на основании рекомендаций Комитета экспертов по диагностике, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых Национального института здоровья США, согласно которым в критерии МС входят абдоминальный тип ожирения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), АГ, гипергликемия натощак [43,94]. При этом

наличие любых 3 и более признаков, на основании этих рекомендаций у взрослых, позволяет констатировать наличие МС. Классическая триада метаболического синдрома (АГ+гипергликемия+гиперурикемия) и «смертельный квартет» (АГ+ гипергликемия+гиперурикемия+ожирение), по данным литературы, весьма редки в столь юном возрасте, но, тем не менее, встретились в нашем исследовании. В то же время, можно констатировать, что при различных клинических вариантах течения АГ подростков можно встретить как сочетание отдельных маркеров МС, так и «моно»-маркеры. Остановимся подробнее на отдельных симптомах и проявлениях метаболического синдрома:

- Абдоминально-висцеральная форма ожирения,
- Дислипидемия,
- Повышение артериального давления,
- Инсулиновая резистентность и/или нарушение толерантности к глюкозе,
- Высокая активность сосудистого воспаления,
- Предрасположенность к тромбозам,
- Альбуминурия,
- Гиперурикемия.

Практически все составляющие МС являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет их развитие.

● **Увеличение массы тела**. По данным ряда исследований (NuRses Health Study) доказано существование причинно-значимых связей между избыточной массой тела и сердечно-сосудистыми заболеваниями, так на каждый дополнительный килограмм массы тела, начиная с 18 лет, составил 3,1% [94]. Особенно это актуально для формирования артериальной гипертензии, повышения уровня триглицеридов общего холестерина (ТГ) и снижению ХС-ЛПВП.

В нашем исследовании для диагностики избытка массы тела использовались перцентильные таблицы для соответствующего пола, роста и возраста (**приложение 2**). С целью качественной оценки распределения

подкожно-жировой клетчатки использовался индекс массы тела (индекс Кетле, кг/м²) и индекс отношения окружности талии к окружности бедер. Отдельно оценивалось физическое развитие юношей и девушек (табл.20,21).

Таблица 20

Показатели физического развития девушек с АГ (M±SD)

Группы сравнения	Рост (см)	Вес (кг)	Индекс Кетле КГ/м ²	Площадь тела м ²
Группа контроля N=20	165,0±4,53	57,8±9,72	21,0±2,55	1,6±0,15
ГБХ N=27	166,2±8,01	56,2±9,47	20,3±3,08	1,6±0,15
ЛАГ N=37	166,0±5,57	53,7±4,16	19,6±2,77	1,6±0,01
ЭАГ N=27	164,0±10,25	58,9±14,65	21,5±2,8	1,6±0,24
Р межгрупповая	0,889	0,909	0,766	0,976

Таблица 21

Показатели физического развития у юношей с АГ (M±SD)

Группы сравнения	Рост (см)	Вес (кг)	Индекс Кетле	Площадь тела
Группа контроля (4) N=20	166,3±14,5	50,5±9,84	18,1±1,26	1,5±0,22
ГБХ (1) N=27	169,7±11,1	59,3±10,4	20,8±1,89	1,6±0,19
ЛАГ (2) N=37	173,2±8,01	64,0±10,83	21,2±2,58	1,7±0,18
ЭАГ (3) N=27	174,4±12,43	68,2±13,47	22,4±3,06	1,8±0,23
Р межгрупповая	0,487	0,007	0,002	0,031
Р попарно		Р3-4=0,036	Р3-4=0,033	

Подростки с выраженным ожирением были исключены из исследования т.к. у них артериальная гипертензия носила вторичный характер.

По росту как юноши, так и девушки по группам не имели существенных отличий. Девушки с эссенциальной АГ имели в среднем массу тела и индекс Кетле ($58,914,65$ кг и $21,5\pm 2,8$ кг/м²) незначительно выше, чем у девушек из других групп сравнения. Из них 2 девушки имели ожирение I степени, причем распределение жира было по висцеральному типу, когда основная масса жировой ткани распределена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, а так же в области лица, шеи и туловища.

У юношей имелись достоверное увеличение массы тела и индекса Кетле в группе ЭАГ по сравнению с контрольной группой. Средний вес составил $68,2\pm 13,47$ кг, а индекс Кетле $22,4\pm 3,06$ кг/м² ($p=0,036$ и $0,033$ соответственно). Избыток массы, с распределением жира по мужскому типу отмечен у 12(44,4%) юношей. Таким образом, более половины (51,9%) больных со стабильной гипертензией имеют избыточный вес. Повышение массы тела выше 95 перцентиля для соответствующего пола и роста отмечено у 3 юношей и 3 девушек с феноменом «гипертония белого халата», что составило 16,2% подростков данной группы, а в группе пациентов с ЛАГ избыточный вес был только у юношей- 7 (18,9%) человек. Количество подростков с избыточной массой отражено на **рисунке 10**.

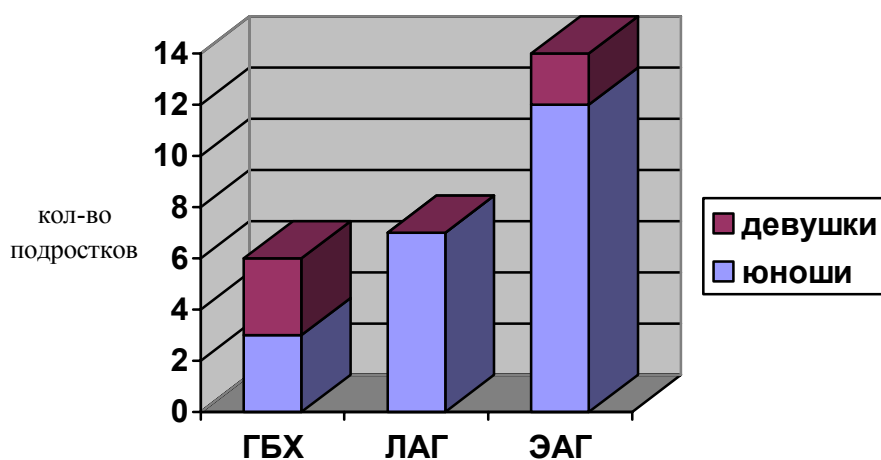


Рисунок 10. Избыточный вес у подростков с повышенным давлением.

Было доказано, что адипоциты вырабатывают большое количество биологически активных веществ, которые влияют на метаболический профиль. Андроидный тип ожирения формируется в результате развития гиперкортицизма, при котором снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной зоны к тормозящему влиянию кортизола [40]. В исследованиях ряда авторов продемонстрирована выраженная зависимость степени проявления метаболических нарушений и степени увеличения кортизола плазмы [40,148]. В литературе встречаются нормы кортизола в пределах 110-580 нг/мл у здоровых мальчиков 11-15 лет и в пределах 265-580 нг/мл у девочек того же возраста. У взрослых допустимые значения кортизола сыворотки, определяемого радиоиммунным методом, варьируют в пределах 300-600 нг/мл. У подростков в период полового созревания отмечается резкий всплеск гормональной активности, в том числе отмечается и значительный рост кортизола в сыворотке крови. Уровни кортизола, по данным нашего исследования, у подростков с повышенным АД приведены в **таблице 22**.

Таблица 22

Уровень кортизол сыворотки крови у подростков с артериальной гипертензией .(M±SD)

Группы сравнения	Кортизол, нмоль/л
Группа контроля (4) N=20	901,46±420,52
ГБХ (1) N=27	607,30±254,15
ЛАГ (2) N=37	767,54±365,31
ЭАГ (3) N=27	946,58±460,69
Р межгрупповая	0,018
Р попарно	P1-3=0,022

Отмечаются достоверные межгрупповые различия по уровню кортизола сыворотки крови- $p=0,018$. Наиболее выражено повышение кортизола зарегистрировано в группе пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и достигло 2000 ммоль/л, в данном случае опухоль надпочечников и гипофиза была исключена. Средние значения кортизола колебались в пределах $946,58 \pm 460,69$ ммоль/л, что достоверно ($p=0,022$) выше, чем в группе подростков с ГБХ $-607,3 \pm 254,15$ ммоль/л. Процент подростков с уровнем кортизола выше 600 нг/мл достаточно большой во всех группах наблюдения. Наибольшее число детей (74%) с гиперкортицизмом зарегистрировано у лиц с эссенциальной АГ, чуть меньше (59,5%) в группе с лабильной АГ и только у 37% пациентов в группе с ГБХ. Зависимости между содержанием кортизола и весом выявлено не было. Наибольшее число корреляций уровня кортизола и других параметров выявлено у подростков с феноменом «гипертония белого халата» (табл.23).

Таблица 23

Корреляционные взаимосвязи показателей уровня кортизола сыворотки крови у подростков с артериальной гипертензией

Показатели	ГБХ		ЛАГ		ЭАГ	
	R	p	R	p	R	p
ОПСС					-0,46	0,016
Общий холестерин	0,60	0,0087				
Индекс атерогенности	0,57	0,01				
Мочевая кислота	-0,66	0,005				
Сахар крови	-0,50	0,049				
Норадреналин			0,60	0,014		
Время проведения ВЭМ-пробы	-0,67	0,048				

Получена прямая корреляционная связь уровня кортизола и общего холестерина ($R=0,60;p=0,0087$), индекса атерогенности ($R=0,57;p=0,01$) и обратная связь с содержанием мочевины ($R=-0,66;p=0,005$) и глюкозы в сыворотке крови ($R=-0,50;p=0,049$). У лиц с лабильной АГ отмечена зависимость уровня кортизола от содержания норадреналина в суточной моче ($R=0,60;p=0,014$). И при ЭАГ обратная корреляция с общим периферическим сопротивлением сосудов ($R=-0,46;p=0,016$).

• Дислипидемия

Средние значения уровня ХС, ТГ и липопротеидов в сыворотке крови у подростков с синдромом АГ и группы контроля представлены в **таблице 24**. При сравнении показателей липидного спектра крови в группах сравнения с соответствующими данными контрольной группы были выявлены существенные различия.

Таблица 24

Показатели липидного спектра сыворотки крови у подростков с артериальной гипертензией ($M \pm SD$)

Липидный спектр	Контрольная группа (4) N=20	ГБХ (1) N=27	ЛАГ (2) N=37	ЭАГ (3) N=27	P межгрупповая	P попарно
Общий холестерин ммоль/л	3,1±0,52	3,96±0,82	4,57±0,81	4,83±0,59	0,00006	P1-3=0,002 P1-4=0,0009
ТГ ммоль/л	0,95±0,36	1,06±0,29	1,17±0,26	1,32±0,41	0,031	
ЛПНП ммоль/л	2,44±0,32	2,47±0,47	2,72±0,69	2,98±0,54	0,0045	P1-3=0,014 P1-4=0,045
ЛПВП ммоль/л	1,32±0,24	1,24±0,24	1,29±0,23	1,27±0,35	0,0056	P1-4=0,020 P2-4=0,033 P3-4=0,012
ЛПНП/ЛПВП		2,09±0,63	2,14±0,49	2,55±0,98	0,258	

Нами обнаружены изменения показателей липидного обмена у подростков с повышением артериального давления. С ростом АД происходит

достоверное увеличение общего холестерина . При эпизодических подъемах АД (группа ГБХ) уровень общего холестерина составил $3,96 \pm 0,82$ ммоль/л, а при стабильном повышении АД $-4,83 \pm 0,59$ ммоль/л ($p=0,002$). Имелись нарушения липидного спектра в виде повышения уровня ТГ, увеличение содержания ХС-ЛПНП и снижения ХС-ЛПВП у 6 подростков (22,2%) . Нарушение липидного спектра сыворотки крови в виде увеличения ХС-ЛПНП- у 8 (21,6%) и снижения ХС- ЛПВП- у 2 (5,4%). При феномене «гипертония белого халата» повышения уровня общего холестерина не наблюдалось. Отмечен 1 случай повышения ХС-ЛПНП и 7(26%) случаев снижения ХС-ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л. Увеличение ХС-ЛПНП может быть частью синдрома инсулинорезистентности.

Определенный интерес представляют результаты корреляционного анализа, демонстрирующие наличие определенных взаимосвязей показателей липидного спектра крови с рядом других факторов риска развития метаболического синдрома (табл.25). У подростков с эссенциальной АГ отмечены прямые достоверные связи между содержанием общего холестерина в сыворотке крови и массой тела ($R=0,51; p=0,007$), индексом Кетле ($R=0,42; p=0,03$), что согласуется с данными литературы о том, что лица с избыточным весом чаще имеют дислипидемии и страдают атеросклерозом [160,173]. Соответственно аналогичные тенденции выявлены и с ОХ-ЛПНП. При гипертонии белого халата выявлены обратные связи между уровнем ОХ и уровнем кортизола в сыворотке крови ($R=-0,60; p=0,06$) . У лиц с лабильной АГ уровень общего холестерина и триглицеридов напрямую зависел от уровня сахара крови ($R=0,52; p=0,01$ и $R=0,61; p=0,004$ соответственно). Подобные изменения можно объяснить тем, что при инсулинорезистентности увеличивается синтез ТГ, соответственно увеличивается и уровень общего холестерина. Учитывая достаточные резервные силы организма можно объяснить и сопутствующий рост ОХ-ЛПВП ($R=0,62; p=0,002$).

При периодических подъемах АД корреляции между ОХ и глюкозой обратные ($R=-0,70;p=0,003$). Достоверная зависимость между ТГ и уровнем мочевой кислоты обнаружена только при ЛАГ ($R=0,51;p=0,02$). Метаболическая основа ассоциации между инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией, с точки зрения биохимических процессов, может быть объяснена нарушением процессов гликолиза, в котором участвует мочевая кислота [55,117].

Своеобразные взаимосвязи выявлены нами между липидным спектром и маркерами эндотелиальной дисфункции. Так при ЛАГ корреляция ТГ и фибриногена составила 0,64 при $p=0,001$. Содержание фактора Виллебранда было обратно пропорционально уровню ОХ ($R=-0,52;p=0,007$), ОХ-ЛПНП ($R=-0,58;p=0,002$) и соотношению ЛПНП/ЛПВП ($R=-0,49;p=0,03$). И прямо пропорционально индексу атерогенности не только при ЛАГ ($R=0,44;p=0,029$), но и при ЭАГ ($R=0,51;p=0,007$).

Указанные в **таблице 25** корреляции показателей липидного спектра являются вполне закономерными в отношении параметров физического развития и наличия повышенного артериального давления.

•Повышение толерантности к глюкозе

Косвенным признаком инсулинорезистентности может служить тест толерантности к глюкозе (ТТГ). Во всех группах наблюдения был проведен ТТГ с нагрузкой глюкозы 75 г. Уровень глюкозы определялся натощак и через 2 часа после приема сахара. Достоверных различий по исходному уровню глюкозы сыворотки крови в исследуемых группах не обнаружено (**табл.26**).

У 26% подростков с эссенциальной АГ выявлено нарушение углеводного обмена, которое может косвенно свидетельствовать о инсулинорезистентности. В группе ЛАГ эта патология выявлена у 3 (8,1%), причем у одного юноши диагностирован в последующем сахарный диабет II типа и через 6 месяцев наблюдения нагрузка повышенным давлением соответствовала стабильной АГ. При ГБХ у 1 ребенка был исходно высокий уровень глюкозы крови и у 2-сахарная кривая имела плоский тип.

Показатели теста толерантности к глюкозе в рандомизированных группах. (M±SD)

Группы сравнения	Глюкоза сыворотки-исход	Глюкоза сыворотки через 120 мин
Группа контроля (4) N=20	4,8±0,53	6,4±1,24
ГБХ (1) N=27	5,0±0,73	5,59±1,32
ЛАГ (2) N=37	4,87±0,79	6,12±1,30
ЭАГ (3) N=27	5,01±0,78	5,87±1,18
P межгрупповая	0,552	0,291

Корреляционные связи уровня глюкозы крови с достоверностью менее 0,05 продемонстрированы в **таблице 27**. В литературе имеются данные о том, что крупновесные дети на момент рождения имеют больше шансов заболеть сахарным диабетом II типа по сравнению с нормовесными детьми. Нами получена обратная корреляция уровня глюкозы и массы тела при рождении ($R=-0,55$; $p=0,017$).

Существенных различий по С-реактивному белку сыворотки крови между группами выявлено не было. Повышение общего **фибриногена** отмечалось лишь в единичных случаях: 3 случая при ЭАГ и ЛАГ и 4 при феномене «ГБХ». Довольно часто в нашем исследовании встречалась **альбуминурия** (микроальбуминурия не определялась по техническим причинам), выявленная в общем анализе мочи и /или анализе мочи по Аддис-Каковскому. Наибольшее число пациентов с альбуминурией было в группе ЛАГ -14 (37,8%), чуть меньше -9 (33,3%) при гипертонии белого халата, и только у 2 (7,4%) подростка с ЭАГ имелись следы белка в моче. Тем не менее в этой группе отмечены прямые корреляционные связи между альбуминурией липидным спектром сыворотки крови- ОХ ($R=0,67$; $p=0,012$) и

ТГ ($R=0,67;p=0,013$). Всем подросткам с альбуминурией была исключена патология со стороны мочевыделительной системы.

Таблица 27

Корреляционные взаимосвязи уровня сахара крови у подростков с синдромом артериальной гипертензии.

Показатель	ГБХ	ЛАГ	ЭАГ
Масса при рождении		-0,55	
Вес			0,40
Индекс Кетле		0,48	
ЗС	0,55		
ЛП		0,48	
УО		-0,79	
ММЛЖ	0,59		
ИММЛЖ	0,59	-0,47	
Общий холестерин	-0,70	0,52	
Триглицериды		0,64	
ОХ-ЛПНП		0,62	
Индекс атерогенности	-0,65		
Кортизол	-0,50		
Серомукоиды		0,59	0,52
Фибриноген		0,59	
Фактор Виллебранда			0,47
Норадреналин	-0,50		

● Гиперурикемия

К концу XX века сформировалась научная концепция, согласно которой хроническая бессимптомная гиперурикемия является компонентом метаболического синдрома. С педиатрической точки зрения, наиболее

интересен тот факт, что гиперурикемия может задолго предшествовать клинической реализации метаболического синдрома. За границу нормы принимают значения соответствующие 10-90 перцентиллям, которые колеблются в диапазоне 130-360 мкмоль/л. Исходя из данных литературы, как отечественных, так и зарубежных авторов, за верхнюю границу нормы у юношей принималось значение 300 мкмоль/л, у девушек – 276 мкмоль/л [78]. В зарубежной литературе верхняя граница нормы одина для мальчиков и девочек и составляет 5,5 мг/дл [134]. Средние значения МК сыворотки крови приведены в **таблице 28**.

Таблица 28

Уровень мочевой кислоты сыворотки крови подростков с повышением артериального давления. (M±SD)

Группы сравнения	Группа контроля N=20	ГБХ N=27	ЛАГ N=37	ЭАГ N=27	Р межгрупповая
	4	1	2	3	
Мочевая кислота мкмоль/л	263,0±134,2	253,6±135,1	334,8±111,9	307,3±148,5	0,056

Гиперурикемия (средние цифры по группе 307,3±148,5 мкмоль/л) документирована у – 20 (74%) подростков с первичной АГ, еще у 4 (14,8%) пациентов с ЭАГ уровень мочевой кислоты находился на верхней границе нормы. В группе больных с лабильной артериальной гипертензией удельный вес детей с гиперурикемией составил 73% (27 детей), а средний показатель концентраций МК был равен 334,8±111,9 мкмоль/л. Надо отметить, что наибольшие уровни МК (до 508,6 мкмоль/л) в сыворотке крови в данной группе отмечены у тех подростков (9 человек), у которых в дальнейшем развилась эссенциальная артериальная гипертензия. При гипертонии белого халата средний уровень МК оказался в пределах 253,6±135,1 мкмоль/л, что практически не отличалось от группы контроля. Гиперурикемия у детей в этой

группе не превысила 40,7% (11 человек). В группе контроля только у 2 подростков зарегистрирована бессимптомная гиперурикемия. Причем все дети имели нормальную функцию почек.

Мы сравнили уровень МК сыворотки крови с уровнем среднего САД по данным суточного мониторирования АД. Достоверные связи не выявлены. Наибольшее число корреляций выявлено в группе, где чаще всего встречалась гиперурикемия (ЛАГ) и, уровень МК более всего был связан не столько со средними цифрами АД, сколько с его вариабельностью, причем преимущественно диастолического АД. Так в дневной период выявлены прямые достоверные связи уровня мочевой кислоты с коэффициентом вариабельности пульсового АД ($R=0,67;p=0,001$) и его стандартным отклонением ($R=0,65;p=0,001$). В ночной период содержание МК влияло на вариабельность ДАД ($R=0,58;p=0,04$), на его максимальные цифры ($R=0,66;p=0,001$) и максимальные цифры САД ($R=0,49;p=0,02$) в этот же временной период.

При оценке связи гиперурикемии, с другими гуморальными факторами обнаружена обратная зависимость от уровня кортизола ($R=-0,66;p=0,05$) и содержанием адреналина в суточной моче ($R=-0,51;p=0,02$), что противоречит данным литературы. Полученные данные можно объяснить тем, что повышение катехоламинов более характерно для синдрома вегетативной дисфункции, а при эссенциальной АГ уровень адреналина снижается, а мочевой кислоты, напротив, возрастает. Нами обнаружена прямая связь уровня МК с содержанием серомукоидов ($R=0,46;p=0,04$) (табл.29). По данным литературы обнаружена связь уровня МК с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией, что и было подтверждено и в нашем исследовании ($R=0,51;p=0,02$). Возможно ТГ являются промежуточным звеном между повышением уровня МК и повышением уровня холестерина.

Корреляционные взаимосвязи уровня мочевой кислоты сыворотки крови у подростков с артериальной гипертензией

Показатели	ГБХ		ЛАГ		ЭАГ	
	R	p	R	p	R	p
Масса при рождении					-0,63	0,003
Вес			0,45	0,04		
Индекс Кетле			0,55	0,004		
УО					-0,71	0,05
ОПСС			0,45	0,03		
Триглицериды			0,51	0,02		
Серомукоиды					0,46	0,04
Кортизол	-0,66	0,05				
Адреналин			-0,51	0,02		

Таким образом, достаточно большое количество детей с повышенным артериальным давлением имело бессимптомную гиперурикемию, что позволяет предположить увеличение ее уровня уже на ранних этапах формирования артериальной гипертензии. В практической работе этот биохимический индикатор можно использовать как критерий для формирования группы риска по АГ. Исходя из близости мочевой кислоты к ксантиновым производным – кофеину можно предположить, что повышение ее уровня может откладывать отпечаток на вегетативный статус человека.

При анализе сочетаний отдельных маркеров метаболического синдрома классическая триада «АГ+гиперурикемия+гипергликемия» выявлена у 1 ребенка с эссенциальной АГ и у 1 с лабильной АГ, а «смертельный квартет»- «АГ+гиперурикемия+гиперликемия+ ожирение» у 5 подростков со стабильным повышением АД и у 1 пациента, у которого АГ носила на момент первичного обследования лабильный характер. Таким образом, 12,5%

пациентов с повышением АД имеют сформированный метаболический синдром уже в юношеском возрасте. У 66,6% пациентов с ГБХ выявлялся один из моно- маркеров МС, при ЛАГ моно- маркеры АГ отмечены у 78,3% подростков, а при эссенциальной АГ только 2(7,4%) подростка не имели диагностических признаков МС.

4.2 Активность симпато-адреналовой системы при артериальной гипертензии.

Непосредственный механизм возникновения гипертензий складывается из трех основных компонентов: повышения ОПСС, минутного объема крови и объема циркулирующей крови, величина которых в значительной мере определяется активностью симпатической вегетативной нервной системы. С возрастом происходит неуклонное усиление холинергических (парасимпатических) влияний на сердечно-сосудистую систему. Однако в этапы бурного роста организма и его формирования в качестве новых функций наблюдается повышение симпатической активности. Максимум ее достигается в период физиологической гиперфункции гипофизарно- гипоталамической системы и обусловлен процессами полового созревания и структурно-морфологического завершения физиологического развития.

Необходимость всестороннего изучения симпатоадреналовой системы при АГ всегда была актуальной, так как система занимает ключевое положение в патогенезе артериальной гипертензии согласно нейрогенной теории, выдвинутой Г.Ф. Лангом в 1948 году [60]. В основе симпатикотонии лежит уменьшение способности нервных окончаний к захвату норадреналина, что приводит к более длительному контакту медиатора с рецепторами; повышение чувствительности адренорецепторов артерий и вен к вазоконстрикторному действию катехоламинов.

Вегетативный статус в исследуемых нами группах определялся с помощью кардиоинтервалографии и определению уровня катехоламинов мочи.

Исходный вегетативный тонус оценивался по индексу напряжения (рис.11). Статистически значимых отличий в группах обследованных подростков не было выявлено. У здоровых подростков и с феноменом «ГБХ» в исходе преобладала ваготония (в 100% и в 64,3% случаев соответственно) .

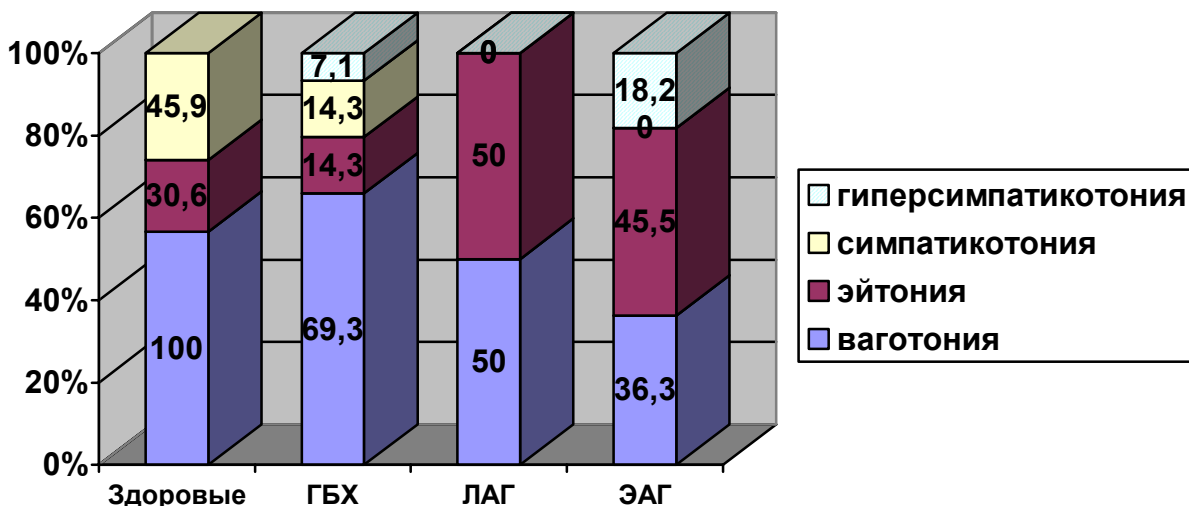


Рисунок 11. Исходный вегетативный тонус у подростков рандомизированных групп.

При лабильной АГ в равном количестве случаев отмечена ваготония и эйтония. В группе пациентов с ЭАГ преобладала эйтония в 45,5% случаев, а в 18,2 %- исходный вегетативный тонус был расценен как гиперсимпатикотония. Вегетативные реакции, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражения – вегетативная реактивность - имели разнонаправленный характер в рандомизированных группах. При синдроме вегетативной дисфункции – ГБХ и ЛАГ, вегетативная реактивность была практически однотипно-асимпатикотонической в 21,4% и 27,8% случаев соответственно, нормотоническая 35,7% и 38,9% , а гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность в 42,8% и 33,3% наблюдений соответственно. В то время как нормотоническая вегетативная реактивность при эссенциальной АГ отмечена лишь у одного ребенка. В этой группе преобладала асимпатикотоническая реактивность (54,6%), причем часто подростки отмечали слабость, холодный пот, головокружение и потемнение в глазах. 36,6% детей с данной патологией

имели гиперсимпатикотоническую реактивность. В группе контроля асимпатикотоническая и нормотоническая вегетативная реактивность встретилась в равных соотношениях.

Об адаптационных возможностях и функциональном резерве организма судили по вегетативному обеспечению деятельности. Адекватное обеспечение встретилось в единичных случаях -11,8% в группе лабильной АГ и 10% в группе стабильной АГ. Во всех группах преобладало избыточное вегетативное обеспечение деятельности при ГБХ-84,6%, при ЛАГ-47% и при ЭАГ-70% случаев. Часть детей (15,3% с ГБХ, 41,2% с ЛАГ и 20% с ЭАГ) имели недостаточное вегетативное обеспечение деятельности, что свидетельствовало о повышении использования функциональных резервов организма. Вероятно, это связано с низкой физической активностью подростков в повседневной жизни. Достоверные отличия были обнаружены при анализе типа реакции на ортостатическую нагрузку. У пациентов с синдромом вегетативной дисфункции преобладала нормальная и симпатостеническая реакция (в 38,5% и в 46,2% случаев соответственно, при ГБХ и в 47,1% и в 41,2% случаев соответственно при ЛАГ). У лиц с эссенциальной АГ нормальный и асимпатикотонический тип реакции также встретился в равном количестве случаев-33,3%, но у 22,2% отмечен астеносимпатический, а в 11,1%-асимпатикотонический тип реакции на нагрузку. Нормальный восстановительный период наблюдался у 50% подростков, как с гипертонией белого халата, так и с лабильной АГ. При эссенциальной АГ, напротив, преобладало удлинение восстановительного периода (80% случаев).

Вегетативный гомеостаз у подростков с ЭАГ был неоднородным и характеризовался преобладанием эйтонии с гиперсимпатикотонической и асимпатикотонической реактивностью, значительным напряжением центральных регуляторных механизмов компенсации, снижением адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. У значительного количества детей с эссенциальной АГ установлена асимпатикотоническая

реактивность вегетативной нервной системы, свидетельствующая об истощении компенсаторных механизмов и срыве адаптации.

Опосредованно о функционировании симпатической нервной системы можно судить по содержанию катехоламинов в моче. Уровни катехоламинов мочи приведены в **таблице 31**.

Таблица 31

Уровень катехоламинов мочи у подростков с артериальной гипертензией (M±SD)

Группы сравнения	Адреналин нмоль/л	Норадреналин нмоль/л
Группа контроля (4) N=20	171,26±104,45	243,98±156,83
ГБХ (1) N=27	349,97±204,3	298,34±228,13
ЛАГ (2) N=37	288,17±186,94	147,54±65,68
ЭАГ (3) N=27	266,23±113,53	346,60±288,54
Р межгрупповая	0,016	0,610
Р попарно	P1-4=0,018	

За норму уровня адреналина принимали значения 22-109 нмоль/л, норадреналина-136-620 нмоль/л. Отмечено выраженное повышение адреналина во всех группах сравнения, включая контрольную. Вероятно, это связано с всплеском гормональной активности в пубертатном периоде. Причем, наибольших значений адреналин достигал у подростков с феноменом «гипертонии белого халата». 92,6% лиц в этой группе имели повышение адреналина, у 6 (22,2%) из них уровень превышал норму в пять и более раз. Достоверные различия по содержанию адреналина в суточной моче выявлены по сравнению с контрольной группой (p=0,016). По мере стабилизации артериальной гипертензии отмечалась тенденция к снижению уровня адреналина, так при лабильной АГ уровень этого показателя составил 288,17±186,94 нмоль/л, а при эссенциальной АГ-266,23±113,53 нмоль/л. При ЭАГ повышение адреналина зарегистрировано в 77,8% случаев, в основном повышение было не более чем в 2 -3 раза. Уменьшение содержания

катехоламинов по мере стабилизации АГ согласуются с данными литературы [131]. По содержанию норадреналина достоверных отличий между группами не выявлено. Уровень норадреналина повышен у 1 ребенка с ГБХ, у 2 с лабильной АГ и у 3 с эссенциальной АГ. Отмечена тенденция к увеличению норадреналина у подростков с ЭАГ. Корреляционные связи катехоламинов мочи отражены в **таблице 32**.

Таблица 32

Корреляционные взаимосвязи уровня катехоламинов мочи у подростков с артериальной гипертензией

Показатели	ГБХ		ЛАГ		ЭАГ	
	А	НА	А	НА	А	НА
Фракция выброса					-0,46	
DS					-0,56	
ОПСС		-0,51				
ЧСС						-0,49
Мочевая кислота			-0,51			
Глюкоза	-0,64	-0,48				
Индекс атерогенности		-0,51				
Кортизол	0,57			0,60		
ТФН						-0,56
Длительность ВЭМ-пробы	-0,68					-0,80

Примечание: в таблице указаны корреляционные взаимосвязи с достоверностью $<0,05$. А- адреналин, НА- норадреналин.

По данным литературы, по мере стабилизации АД катехоламины приводят к повышению ОПСС путем неблагоприятного влияния на эндотелий, проявляющееся в торможении синтеза NO и усилении образования эндотелеина-I. Нами эти данные не подтверждены, напротив, выявлена достоверная обратная корреляция норадреналина и ОПСС ($R=-0,51; p<0,05$) при ГБХ. Вероятно это связано с всплеском гормональной

активности в период пубертата и тем фактом, что в начальном периоде формирования АГ ОПСС может быть снижено.

Отмечена обратная зависимость уровня глюкозы от содержания адреналина и норадреналина в суточной моче ($R=-0,64;p=0,009$ и $R=-0,48;p=0,05$ соответственно). И прямая связь уровня кортизола с уровнем адреналина ($R=0,57;p=0,01$) у подростков с ГБХ и уровнем норадреналина ($R=0,60;p=0,001$) при лабильной АГ.

4.3 Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия.

В настоящее время в качестве основного механизма формирования артериальной гипертензии рассматривается эндотелиальная дисфункция (ЭД) [136]. По мнению ряда авторов ЭД может возникать ранее АГ [140]. Кроме того, ЭД играет важную роль в формировании АГ в детском возрасте [5,28].

На сегодняшний день большинство методов клинической диагностики и оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции можно свести к изучению эндотелийзависимого стимула на диаметр и/или кровотоков по нему. Сложность методического подхода к изучению функции эндотелия, необходимость специального аппаратного обеспечения, а, порой, и инвазивность процедуры, связанной с катетеризацией артериальных сосудов и внутрисосудистым введением фармакологических препаратов, обуславливают поиск альтернативных методов и способов изучения ЭД, позволяющих оценивать ее с минимальными неудобствами для исследуемых, что особенно актуально у детей. Общепризнанным маркером ЭД является фактор Виллебранда [69]. Согласно данным литературы ЭД, степень которой определяется уровнем фактора Виллебранда, не только сопровождает артериальную гипертензию, но и способствует механизмам ее самоподдержания и прогрессирования [161]. Уровни фибриногена и фактора Виллебранда приведены в **таблице 33**.

Уровни общего фибриногена и фактора Виллебранда у пациентов с артериальной гипертензией ($M \pm SD$)

Группы сравнения	Общий фибриноген Г/л	Фактор Виллебранда %
Группа контроля (4) N=20	3,08±0,86	68,87±18,42
ГБХ (1) N=27	3,13±1,22	88,2±31,1
ЛАГ (2) N=37	2,98±0,76	99,2±35,33
ЭАГ (3) N=27	2,85±0,34	115,21±45,16
Р межгрупповая	0,968	0,0010
Р попарно		P2-4=0,033 P3-4=0,002

В результате проведенного исследования отмечается увеличение уровня содержания фактора Виллебранда в сыворотке крови по мере стабилизации артериальной гипертензии. Так, у лиц с ГБХ фактор Виллебранда достигал 88,2±31,1 %, при лабильной АГ - 99,2 ±35,33%, а при стабильной АГ 115,21±45,16%. Межгрупповые различия составили 0,001. Таким образом, фактор Виллебранда можно считать клинически верифицированным маркером эндотелиальной дисфункции.

Установлена роль и других факторов, способствующих развитию ЭД, так, например, повышение холестерина ЛПНП способствуют развитию дисфункции эндотелия. Гиперхолециринемия приводит к аккумуляции холестерина ЛПНП на стенках сосудов, что ведет к усилению высвобождения кислородных радикалов и усиленному разложению NO и ослаблению вазодилатации. Так в группе детей с эссенциальной АГ уровень ХС-ЛПНП достоверно был выше чем при гипертонии белого халата ($p=0,014$) и группы контроля ($p=0,045$) и составлял 2,98±0,54 ммоль/л. В качестве фактора, способствующего развитию ЭД обсуждается хроническое повышение уровня сахара в крови. Среди пациентов с эссенциальной АГ 26% имели нарушенный углеводный обмен. По мнению ряда авторов одним из маркеров ЭД является кортизол [114]. В нашем

исследовании наибольших значений уровень кортизола достигал при стабильной АГ, средние цифры составили $946,58 \pm 460,69$ нмоль/л, по сравнению с $607,30 \pm 254,15$ нмоль/л при «гипертонии белого халата», что можно расценить как проявление дисфункции эндотелия. Корреляционные связи уровня фибриногена и фактора Виллебранда отражены в **таблице 34** и были описаны ранее.

Таблица 34

Корреляционные взаимосвязи фибриногена и фактора Виллебранда у подростков с артериальной гипертензией

Показатели	ГБХ		ЛАГ		ЭАГ	
	Фибр.	ФакторВ.	Фибр.	ФакторВ	Фибр.	ФакторВ
МЖП			0,41			
ЛП	0,50					-0,43
ОПСС			-0,53		-0,39	
ЧСС	-0,52					
Фракция выброса				0,47		
ММЛЖ						-0,44
ИММЛЖ						-0,52
Общий холестерин				-0,52		
ОХ-ЛПНП				-0,58		
ЛПНП/ЛПВП				-0,43		
Индекс атерогенности				0,44		0,51
Глюкоза			0,59		0,47	
Серомукоиды					0,47	
ТФН				0,51		
Время ВЭМ-пробы				0,59		
Масса при рождении						-0,45

Примечание: в таблице указаны корреляционные взаимосвязи с достоверностью $<0,05$, ФакторВ-фактор Виллебранда

Единственным доступным местом для оценки состояния микроциркуляторного русла являются сосуды глазного дна. Все подростки из рандомизированных групп осмотрены окулистом с целью исключения патологии сосудов глазного дна. Ангиопатия является одним из признаков повреждения органов- мишеней. У подростков с эссенциальной АГ в 85,2% случаев выявлена ангиопатия по гипертоническому типу, у 3 пациентов – диабетическо- гипертензивная ангиопатия и в 2 случаях отмечен отек диска зрительного нерва. При лабильной АГ только 46,8% лиц имели гипертензивную ангиопатию сосудов глазного дна. Данные изменения микроциркуляторного русла затрагивают не только сосуды глазного дна, но и всех органов и систем. При склерозировании мелких сосудов нарушаются процессы доставки кислорода к тканям, а, следовательно, нарушаются и все обменные процессы, что постепенно приводит к нарушению функций всех органов и систем.

ГЛАВА 5

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И МАРКЕРЫ ЕЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ.

5.1 Динамика артериальной гипертензии на фоне немедикаментозной терапии.

Логический регрессионный анализ показал, что у мальчиков с исходным повышенным АД риск развития артериальной гипертензии в 3,3 раза, а у девочек в 8,9 раз выше по сравнению с теми, у кого АД было нормальным (по данным международного эпидемиологического исследования ювенильной АГ на протяжении 22 лет начиная с 12-13 лет) [35]. Десятилетнее проспективное наблюдение за динамикой АД у мужчин показало, что в 15-летнем возрасте происходит резкий рост САД и ДАД- этот период является критическим в отношении развития артериальной гипертензии [125].

В связи с этим все подростки с повышением АД подлежат тщательному динамическому наблюдению. Повторное обследование пациентов с синдромом артериальной гипертензии проводилось нами в соответствии с графиком наблюдения. Так лицам с ЭАГ, которые не получали гипотензивных препаратов согласно рекомендациям ВОЗ, суточное мониторирование АД проводили каждые 3 месяца, подросткам с лабильной АГ и феноменом «ГБХ» СМАД проводили через 6 месяцев от начала немедикаментозной терапии.

Немедикаментозное лечение было рекомендовано всем детям не зависимо от степени увеличения АД и включало в себя следующие компоненты:

1. Оптимизация физической активности- аэробные нагрузки не менее 40 минут в день и 2 раза в неделю интенсивная физическая нагрузка , исключая детей со стойким повышением АД. Исключалась физическая активность с выраженным статическим компонентом.

2. Отказ от курения, в том числе беседы о вреде пассивного курения и отказ от употребления спиртных напитков.
3. Нормализация режима сна/бодрствование.
4. Рациональное питание с ограничением поваренной соли и жидкости, при избытке массы тела стол №8 с 1-2 разгрузочными днями в неделю.

Кроме того проводилась коррекция вегетативных нарушений: магнитное одеяло №8-10, фитотерапия –седативные и мочегонные травы. По показаниям препараты улучшающие церебральную гемодинамику (циннаризин, ноотропил). Кардиометаболическая терапия: милдронат, магне В6.

Отмечена низкая мотивированность и заинтересованность подростков в лечении и приверженности к здоровому образу жизни. Большинство из них не осознавали к каким последствиям может привести заболевание. Особенно это актуально для подростков с эссенциальной АГ, которые не чувствуют повышенное АД. Наибольший процент выполнения рекомендаций отмечен в полных семьях, где родители вместе с ребенком пытались изменить образ жизни.

В результате динамического наблюдения получены следующие результаты:

У пациентов с гипертонией белого халата почти в трети случаев (29,6%) отмечена положительная динамика на фоне проводимых мероприятий с полной нормализацией суточного профиля АД и снижения «офисного» АД до нормы и в 14 (51,9%) случаев остались незначительные изменения СМАД. У 6 (22,2%) пациентов динамика была отрицательной, в одном случае повышение АД стало стабильным и в 5 случаях развилась лабильная АГ. При лабильной АГ тенденция сохранялась, АД и его циркадный профиль остались прежними у 20 (54%) подростков у 5(13,5%) динамика положительная и в 12 (34,3%) случаях АГ усугубилась и поставлен диагноз эссенциальной артериальной гипертензии. В ходе динамического наблюдения за пациентами с эссенциальной АГ только у 1 ребенка АД нормализовалось, родители которого

соблюдали все рекомендации. При ЭАГ гипотензивная терапия по показаниям назначена 3 пациентам сразу после первичного обследования. У 4 (14,8%) больных состояние на фоне немедикаментозной терапии ухудшилось: появилось поражение органов- мишеней (ангиопатия сетчатки, гипертрофия миокарда левого желудочка, альбуминурия) и в динамике выставлен диагноз гипертонической болезни II степени. Таким образом, нормализация АД без использования гипотензивных препаратов отмечена только у 20 (22%) из 91 обследованных подростков.

Изучение показателей суточного мониторирования АД в катамнезе позволило выделить две группы больных:

I группа- подростки у которых развилась эссенциальная АГ (39 подростков).

II группа- подростки с регрессирующей динамикой синдрома АГ на фоне немедикаментозной коррекции, либо с тенденцией к улучшению суточного профиля АД (42 подростка).

Таким образом, в I группу вошли подростки с эссенциальной АГ, а во II группу с синдромом вегетативной дисфункции (СВД), который проявлялся либо феноменом «гипертонии белого халата», либо лабильной АГ.

Группы существенно не отличались по физическому развитию по средним цифрам массы тела ($69,4 \pm 11,45$ кг при ЭАГ и $60,8 \pm 11,7$ кг при СВД) и индексу Кетле ($22,0 \pm 2,38$ кг/м² $21,1 \pm 2,70$ кг/м² соответственно). Тем не менее, более трети (35,9%) подростков с первичной АГ имели избыток массы степени, и только у 11,9% пациентов из II группы отмечен избыток веса.

Различия в средних цифрах АД в течении суток, нагрузки давлением и изменениях циркадного профиля АД приведены в **таблицах 35,36,37.**

Средние показатели СМАД у подростков с повышенным АД (M±SD)

Время суток	Параметры СМАД	I группа	II группа	P
День	САД	135,1±7,53	123,8±6,15	<0,00001
	ДАД	75,5±8,89	69,1±5,50	0,00005
	СрАД	94,6±6,26	87,0±5,34	<0,00001
	ПАД	60,6±9,42	57,7±12,20	0,01
	ЧСС	84,7±10,28	82,7±11,37	
Ночь	САД	145,1±16,7	109,8±7,59	<0,00001
	ДАД	62,1±9,12	57,2±5,70	0,01
	СрАД	81,1±6,91	73,9±5,83	0,00001
	ПАД	59,4±7,59	54,5±10,38	0,001
	ЧСС	67,6±11,0	64,3±9,13	

Выявлены достоверные отличия как систолического, так и диастолического АД между группой со сформировавшейся эссенциальной гипертензией и группой с регрессирующим течением синдрома АГ. Отличий по частоте сердечных сокращений не отмечено. Соответственно достоверны отличия и по такому параметру как нагрузка давлением или индекс времени в течение всех суток. Нагрузка систолическим давлением превышала нагрузку диастолическим в соответствующие временные интервалы, что можно расценивать как превалирование изолированной систолической АГ в молодом возрасте.

При индивидуальном анализе отмечено, что 64% подростков с эссенциальной АГ имели изолированную систолическую АГ, 5,1% изолированную диастолическую. И только 30,9% систоло- диастолическую АГ.

Показатели нагрузки давлением по данным СМАД($M \pm SD$)

Нагрузка давлением	Время суток	I	II	P
ИВ САД	Сутки	65,4±16,31	27,8±14,14	<0,00001
	День	56,8±22,63	17,5±11,54	<0,00001
	Ночь	57,5±28,04	18,8±13,76	<0,00001
ИВ ДАД	Сутки	32,5±21,04	17,7±12,24	0,0002
	День	25,9±25,60	7,4±6,89	0,00002
	Ночь	33,03±27,80	13,1±3,36	0,0003

По мере формирования первичной артериальной гипертензии повышалась вариабельность систолического и диастолического АД. Так стандартное отклонение систолического АД ночью в I группе составило $11,9 \pm 3,22$ мм рт ст, а во II группе $9,8 \pm 3,19$ ($p=0,006$). Аналогичные отличия и стандартного отклонения ДАД в ночной период.

Вариабельность АД и ЧСС у подростков с повышенным АД($M \pm SD$)

Показатели		I	II	P
Std САД мм рт ст	Сутки	13,9±2,37	12,9±2,29	
	День	12,5±2,64	11,8±2,78	
	Ночь	11,9±3,22	9,8±3,19	0,006
Std ДАД мм рт ст	Сутки	12,7±2,41	11,6±2,01	0,04
	День	11,4±3,12	10,8±2,36	
	Ночь	9,9±3,82	8,3±3,0	0,05
Std ЧСС уд/мин	Сутки	15,5±3,20	15,5±3,62	
	День	14,3±3,52	14,2±3,82	
	Ночь	9,9±4,47	9,1±3,81	

Скорость утреннего подъема САД в I группе составила $16,8 \pm 8,57$ мм рт ст/час и $13,9 \pm 7,89$ мм рт ст/час во II группе (**рис.12**). Тенденция к повышению скорости утреннего подъема отмечена и для диастолического АД в I группе-

19,8±22,01 мм рт ст/час по сравнению с 17,1±15,12 мм рт ст/час во II группе. Различия не достоверны.

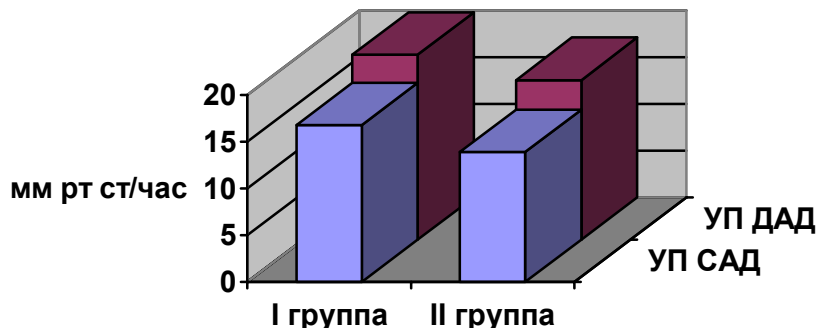


Рисунок 12. Скорость утреннего подъема артериального давления при АГ.

Средние цифры суточного индекса систолического АД, который отражает адекватность снижения САД в период сна, составили 9,8±5,53% у подростков с ЭАГ, что свидетельствует о недостаточном снижении систолического артериального давления ночью. В то время при СВД средние цифры Суточного индекса САД составили 11,7±4,48%. Средние цифры суточного индекса ДАД в обеих группах свидетельствовали о достаточном снижении ДАД в период сна (16,3±8,45% и 17,9±6,49%).

Процесс ремоделирования сердца больного эссенциальной АГ охватывает перестройку объемов левых полостей сердца и относительную гипертрофию стенок камеры, которые в состоянии покоя не справляются с адаптацией миокарда к возросшей постнагрузке, а, следовательно, сам процесс ремоделирования ЛЖ является по своей сути дезадаптивным.

В целом по группам не выявлено достоверных структурных и функциональных изменений показателей левого желудочка (табл. 38).

Результаты эхокардиографического исследования в рандомизированных группах

Параметры ЭХО-КГ	I группа	II группа	P
ЛП	29,3±2,94	29,3±3,49	
АОМ	25,3±2,94	24,7±2,10	
КДР	47,7±4,44	47,7±3,70	
КСР	28,3±3,10	27,9±3,56	
ФВ	71,0±4,83	71,5±6,38	
DS	40,8±3,9	38,9±10,25	
МЖП	8,3±1,27	8,1±1,22	
ЗС	8,1±1,33	7,8±1,92	
ММЛЖ	150,6±45,02	143,9±47,08	
ИММЛЖ	90,1±35,77	88,0±17,18	
ОПСС	1327,1±449,78	1535,6±431,26	0,05
МОК	6,8±2,80	5,2±2,08	0,008

Отмечена тенденция к увеличению массы миокарда левого желудочка при эссенциальной АГ. У 16 (41%) детей при стабильной гипертензии ИММЛЖ превышал 116 г/м². А при СВД только 2(4,8%) подростка имели гипертрофию миокарда ЛЖ. Нами обнаружены достоверные межгрупповые различия по минутному объему кровообращения, который в I группе составил 6,8±2,80 л/мин, а во II группе 5,2±2,08 л/мин (p=0,008), и по величине общего периферического сопротивления 1327,1±449,78 ед у подростков I группы и 1535,6±431,26 ед у пациентов II группы (p=0,05). Данная тенденция свидетельствует о переходе гиперкинетического типа на начальных этапах формирования АГ к эукинетическому типу по мере стабилизации артериальной гипертензии. При гиперкинетическом типе гемодинамике возникает синдром нагрузки объемом. Эти данные позволяют нам предположить о возможной большей эффективности использования мочегонных препаратов на начальном этапе лечения подростков с эссенциальной АГ.

Ремоделирование миокарда в условиях физического покоя путем формирования определенных перенапряжений в системе гемодинамики справляется с задачей обеспечения достаточной величины сердечного выброса. У всех детей с регрессивным течением артериальной гипертензии левый желудочек сердца имел нормальную геометрию. А при первичной АГ только у 35 пациентов (89,7%) отмечена нормальная геометрия левого желудочка. В 7,7% случаев (3 ребенка) выявлена эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, и у 1 ребенка (2,6%) – концентрическое ремоделирование ЛЖ. Вероятно незначительные сроки заболевания, обусловленные возрастом обследуемых, и объясняют незначительный процент пациентов с патологическими формами ремоделирования миокарда.

Достоверные отличия в рандомизированных группах выявлены в липидном спектре сыворотки крови (табл. 39)

Таблица 39

Липидный спектр сыворотки крови в рандомизированных группах (M±SD)

Показатели липидного спектра	I группа	II группа	P
ОХ	4,8±0,65	4,2±0,83	0,003
ТГ	1,29±0,36	1,08±0,29	0,01
ЛПНП	2,98±0,52	2,57±0,53	0,002
ЛПВП	1,26±0,33	1,29±0,24	
НП/ВП	2,50±0,74	2,06±0,53	0,01

Анализ липидного спектра сыворотки крови позволил выявить повышение не только общего холестерина до 4,8±0,65 ммоль/л при ЭАГ, но и изменения спектра в сторону повышения атерогенных фракций общего холестерина с компенсаторным повышением уровня ОХ-ЛПВП. Липиды являются одним из маркеров эндотелиальной дисфункции. Так при

эссенциальной АГ выявлено 3 случая дислипидемии с выраженным повышением уровня общего холестерина более 6,5 ммоль/л.

Другим маркером дисфункции эндотелия является фактор Виллебранда. Различия по уровню фактора Виллебранда в исследуемых группах достоверны и составили в I группе $114,4 \pm 46,045\%$ и $89,5 \pm 28,17\%$ во II группе ($p=0,01$). Количество пациентов с нарушением толерантности к глюкозе составило 9 человек (23%) при эссенциальной АГ и только 2 (4,8%) при синдроме вегетативной дисфункции. Достоверных отличий по другим гуморальным факторам в рандомизированных группах не выявлено. Однако отмечена тенденция к увеличению уровня мочевой кислоты у подростков с ЭАГ ($314,8 \pm 150,45$ мкмоль/л, по сравнению $299,1 \pm 125,01$ мкмоль/л при СВД). Обратная тенденция выявлена в уровне адреналина ($266,5 \pm 150,02$ нмоль/л в I группе и $324,5 \pm 201,82$ нмоль/л во II группе) и кортизола ($946,6 \pm 460,45$ нмоль/л и $972,5 \pm 310,70$ нмоль/л соответственно). Подростки с СВД имели большую толерантность к физической нагрузке (ТФН в I группе $72,8 \pm 8,83$ Вт, во II группе $92,9 \pm 33,03$ Вт ($p=0,03$)).

В качестве эффективности немедикаментозных методов у пациентов с феноменом «гипертония белого халата» можно привести следующую историю болезни:

Клинический пример № 1

Николай, 16 лет, находился на обследовании и лечении в отделении детской кардиологии в ноябре 2003 года с диагнозом:

Основным: Синдром вегетативной дисфункции по гипертоническому типу, феномен «гипертонии белого халата».

При поступлении жалобы на слабость, утомляемость, снижение аппетита, Жалобы на повышение артериального давления до 160/100 мм рт.ст. практически ежедневно.

Из анамнеза: на момент поступления ребенок практически не посещал школу из-за повышения АД после 2-3 урока, частых головных болей, выраженной утомляемости. Повышение АД впервые зарегистрировано после перевода подростка в другое учебное заведение. Воспитывается бабушкой по причине сложной ситуации в семье. Со стороны бабушки отмечена гиперопека. Наследственность по гипертонической болезни не отягощена.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычные, чистые. Признаки хронического тонзилита. Отеков нет. Тонус мышц нормальный. Нарушение осанки. Дыхание везикулярное, хрипов нет, Перкуторно границы сердца не изменены. Тоны сердца ритмичные, ЧСС в покое - 96 в мин., пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения, АД на левой руке - 160/100 мм рт.ст., лежа 155/90 мм рт ст, стоя - 140/80 мм рт ст, АД на правой руке - 150/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, при пальпации безболезненна. Рост 172 см. Вес 60 кг.

Проведено обследование:

- *Общий анализ крови* : эритроц. - 5,2 Т/л; Hb - 166 г/л; лейкоц. - 6,8 Г/л; эозин. - 1%; п/я - 1%; с/я - 60%; лимф. - 34%; моно. - 4%; СОЭ - 2 мм/ч; Группа крови - I (0), Rh+.

- *Общий анализ мочи* : с/желтая; прозрач.; уд.вес - 1028; pH - 5; белок - отриц.; сахар - отриц.; плоский эпителий - до 0-1 в поле зрения; лейкоц. - до 0-1 в поле зрения;

- *Биохимический анализ крови* : АСТ - 0,17 ммоль/л; АЛТ - 0,1 ммоль/л; билирубин общий - 10,6 мкмоль/л; мочевины - 5,5 ммоль/л; креатинин - 56,8 мкмоль/л; натрий - 150 ммоль/л; калий - 4,2 (3,5-5,0) ммоль/л; кальций - 1,01 (0,95-2,00) ммоль/л; серомукоиды - 0,1 ед.; СРБ - отр.; глюкоза - 5 ммоль/л; общий белок - 74,4 г/л; холестерин - 4,09 ммоль/л; ЛПНП - 2,25 ммоль/л; ЛПВП - 1,38 ммоль/л; ЛПНП/ЛПВП - 1,63; ТГ - 1 ммоль/л;

- *Коагулограмма* :: фибриноген общий - 3,2 г/л, ф-р Виллебранда - 56%.

- *Анализ крови на гормоны* : кортизол - 863,4 нмоль/л;

- *Тест на толерантность к глюкозе* : исход - 5 ммоль/л; 120 мин - 6,1 ммоль/л.

- *Суточный анализ мочи на катехоламины* : адреналин - 327,24 нмоль/сут (норма - 22-109 нмоль/сут); норадреналин - 152,8 нмоль/сут (норма - 136-620 нмоль/сут).

- *ЭКГ*: Ритм предсердный, - 100 в мин, угол альфа 85 град., положение ЭОС - вертикальное, переходная зона V4, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

- *ЭхоКГ*: Ao 25 мм, ЛП 30 мм, КДР 53 мм, КСР 27 мм, ФВ 81%, dS 50%, МЖП 9,3 мм, ЗС 8,9 мм, ПЖ 18(М) мм, ПЖ 22(В) мм, ЛА 22 мм, ММЛЖ 132 г
Заключение: Нормальные размеры камер сердца, аорта и легочной ствол - норма, межкамерные перегородки и клапаны сердца в норме. Врожденного порока сердца нет. Показатели сократимости левого желудочка - норма.

- *Кардиоинтервалография* : исходный вегетативный тонус - гиперсимпатикотония; вегетативная реактивность - гиперсимпатикотония; вегетативное обеспечение деятельности - избыточное; тип реакции на ортостатическую нагрузку - норма; восстановительный период - удлинен;

- *СМАД*

Данные за сутки

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	163	100	119	70	121
МІN	87	36	53	34	53
Среднее	118,3	65,32	68,86	53,03	82,99
STD	14,27	14,33	14,56	6,99	13,92
К вариации	12,06	21,93	21,14	13,2	16,78

Данные за день

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	163	100	119	70	121
МІN	101	46	54	34	64
Среднее	122,1	68,71	71,1	53,4	86,51
STD	12,38	12,91	15,05	7,09	12,29
К вариации	10,14	18,79	21,17	13,29	14,21

Данные за ночь

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	117	73	71	64	87
МІN	87	36	53	37	53
Среднее	101,6	50,29	58,93	51,36	67,4
STD	9,32	10,18	5,39	6,51	9,41
К вариации	9,17	20,24	9,16	12,68	13,97

Нагрузка давлением

	Сутки	День	Ночь
САД	14,47	14,52	14,52
ДАД	19,74	12,9	7,14

Суточный индекс САД 16,74%

Суточный индекс ДАД 26,81%

Утренний подъем САД 17 мм рт ст/час

Утренний подъем ДАД 19 мм рт ст /час

(95-перцентиль средних значений АД: 135/85 мм рт ст- день, 119/67 мм рт ст-ночь)

Заключение: Повышение средних цифр АД не выявлено. Повышение АД отмечено в первые 30 минут проведения СМАД. Повышена вариабельность преимущественно ДАД и ЧСС . Суточный профиль dipper по САД, over- dipper по ДАД. Данные изменения можно расценить как гипертонию белого халата.

Получал лечение:

1. Стол №10, с ограничением поваренной соли.

2. Занятия ЛФК.

3. Милдронат по 250 мг 3 раза в день в течении 5 дней, далее по 250 мг 2 раза в день до 1 месяца.

4. Магне В6, по 1 таблетке 3 раза в день в течении месяца.

5. Магнитное одеяло по общепринятой методике № 10.

Рекомендованы занятия с психотерапевтом. На фоне проводимого лечения самочувствие улучшилось, головные боли стали беспокоить реже, юноша вернулся к обычному образу жизни.

СМАД через 6 месяцев без видимой патологии.

К сожалению, не у всех детей на фоне проводимых методов можно добиться положительной динамики. При высокой степени риска без проведения гипотензивной терапии в части случаев уже через 6 месяцев формировалась стабильная АГ. При дальнейшем назначении специфической гипотензивной терапии АД нормализовалось:

Клинический пример № 2

Александр, 14 лет, находился на обследовании и лечении в отделении детской кардиологии в феврале 2003 года с диагнозом:

Основным: Синдром вегетативной дистонии по гипертоническому типу.

Сопутствующим: Нарушение осанки. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Нарушение теста толерантности к глюкозе. Дислипидемия.

При поступлении жалобы периодические подъемы АД до 160/100 мм рт ст, персистирующие головные боли в области затылка, возникающие утром.

Из анамнеза: Повышение артериального давления зарегистрировано более 1 года назад. Наследственность отягощена по гипертонической болезни по материнской линии- больна бабушка, и по отцовской линии- болен отец и дед.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Зев спокоен. Отеков нет. Тонус мышц нормальный. Нарушение осанки. Болезненность при пальпации шейного отдела позвоночника. Дистальный гипергидроз. Дыхание везикулярное, хрипов нет, Перкуторно границы сердца не изменены. Тоны сердца ритмичные, систолический шум с максимумом в т.Боткина. ЧСС в покое - 120 в мин., пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения. АД на левой руке - 130/65 мм рт.ст. АД на правой руке - 130/60 мм рт.ст. Живот обычной формы, безболезненный. Печень не увеличена, при пальпации безболезненна. Рост 171 см. Вес 67,5 кг.

Проведено обследование:

- *Общий анализ крови* : эритроц. - 4,2 Т/л; Гб - 140 г/л; лейкоц. - 5,8 Г/л; эозин. - 1%; с/я - 66%; лимф. - 28%; моно. - 5%; СОЭ - 2 мм/ч; Группа крови - IV (AB), Rh+.

- *Общий анализ мочи*: желтая; прозрач.; уд.вес - 1016; рН - 5; белок - отриц.; сахар - отриц.; плоский эпителий - до 0-1 в поле зрения; лейкоц. - до 0-1 в поле зрения; соли;

- *Биохимический анализ крови* : АСТ - 0,49 ммоль/л; АЛТ - 0,13 ммоль/л; билирубин общий - 13,2 мкмоль/л; мочевины - 4,1 ммоль/л; креатинин - 63,7

мкмоль/л; натрий - 137 ммоль/л; калий - 3,6 (3,5-5,0) ммоль/л; кальций - 0,83 (0,95-2,00) ммоль/л; серомукоиды - 0,195 ед.; СРБ - отр.; глюкоза - 5,9 ммоль/л; мочевиная кислота - 293,7 мкмоль/л; общий белок - 76,4 г/л; холестерин - 4,05 ммоль/л; ЛПНП - 2,81 ммоль/л; ЛПВП - 0,89 ммоль/л; ЛПНП/ЛПВП - 3,16; ТГ - 0,76 ммоль/л;

- Коагулограмма : МНО - 1,2 у.е.; фибриноген общий - 3,7 г/л, ф-р Виллебранда - 91%.

- Анализ крови на гормоны : кортизол - 611,8 нмоль/л;

- Тест на толерантность к глюкозе : исход - 5,2 ммоль/л; 60 мин - 7,3 ммоль/л; 120 мин - 7 ммоль/л.

- Суточный анализ мочи на катехоламины: адреналин - 610,6 нмоль/сут (норма - 22-109 нмоль/сут); норадреналин - 261,4 нмоль/сут (норма - 136-620 нмоль/сут).

- ЭКГ : Ритм синусовый, в мин, переходная зона V4, положение ЭОС - вертикальное,

- ЭхоКГ : Ao 23мм , ЛП 30 мм, КДР 56 мм, КСР 31 мм, ФВ 75%, dS 45%, МЖП 6,2 мм, ЗС 6,2 мм, ПЖ 15(М) мм, СДПЖ 32 мм рт.ст., ЛА 27 мм, ММЛЖ 142 г. Размеры полости левого желудочка превышают верхнюю границу нормы, аорта- норма., легочной ствол широкий. ФВЛЖ - норма. Стенки не утолщены, клапаны- норма.

- ВЭМ : ТФН - 75 Вт, продолжительность пробы - 17 мин. ЧСС - 131 в мин, АД - 171/62 мм рт.ст.

- Суточное мониторирование АД :

Данные за сутки

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	157	81	96	93	100
МИН	81	41	51	21	57
Среднее	122,8	64,49	68,76	58,28	83,92
STD	13,26	10,15	12,95	9,78	10,3
К вариации	10,8	15,74	18,84	16,79	12,27

Данные за день

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	157	81	96	93	100
МИН	81	46	52	21	63
Среднее	126,1	67,67	72,28	58,47	87,15
STD	11,19	8,29	11,97	9,93	8,10
К вариации	8,87	12,26	16,56	16,99	9,30

Данные за ночь

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	130	61	63	74	82
МИН	90	41	51	42	57
Среднее	109,1	51,57	54,43	57,5	70,74
STD	12,44	5,88	3,25	9,46	7,40
К вариации	11,4	11,4	5,97	16,45	10,46

Нагрузка давлением

	Сутки	День	Ночь
САД	43,6	21,05	21,05
ДАД	5,63	0	0

Суточный индекс САД 13,5%

Суточный индекс ДАД 23,79%

Утренний подъем САД 13,8 мм рт ст/час

Утренний подъем ДАД 9,5 мм рт ст /час

(95-перцентиль средних значений АД: 135/85 мм рт ст- день, 119/67 мм рт ст-ночь)

По данным СМАД повышения средних цифр АД не выявлено. Вариабельность АД сохранена. Циркадный профиль *dipper* по САД, *over-dipper* по ДАД. Утренний подъем в пределах нормы. Средние цифры ЧСС соответствуют возрасту. Нагрузка давлением на верхней границе нормы.

- *Кардиоинтервалография* : исходный вегетативный тонус - ваготония; вегетативная реактивность - нормотоническая; вегетативное обеспечение деятельности - избыточное; тип реакции на ортостатическую нагрузку - симпатостенический; восстановительный период - нормальный;

- *УЗИ почек и почечных артерий* : Почки нормальных размеров пр. 9,9 см. . лев 10,5 см., без изменений паренхиматозного слоя и ЧЛС. Кровоток в почечных артериях нормальный.. PVлев - 95 см/с; EDVлев - 27 см/с; RIлев - 0,72 у.е.; PVправ - 95 см/с; EDVправ - 33 см/с; RIправ - 0,65 у.е.

- *Окулист*: Диски зрительного нерва бледно- розовые, четкие. Вены расширены, извиты, артерии извиты, подровнены к венам, местами двухконтурные. Синдром Солюса 1-2 степени. макула и периферия б/о.

Заключение: Ангиопатия по гипертоническому типу.

Получал лечение:

1. Стол №10, с ограничением поваренной соли.

2. Занятия ЛФК.

3. Милдронат по 250 мг 3 раза в день в течении 5 дней, далее по 250 мг 2 раза в день до 1 месяца.

4. Магне В6, по 1 таблетке 3 рза в день в течении месяца.

5. Магнитное одеяло по общепринятой методике № 10.

После проведенной терапии АД 115/75 мм рт ст, самочувствие удовлетворительное, жалоб нет.

Рекомендовано продолжить прием милдроната и магне В6 курсами по 1 месяцу 2 раза в день. Седативные травы курсами по 1 месяцу 2 -3 раза в год. При повышении АД выше 136/85 мм рт ст- капотен 6,25-12,5 мг под язык однократно, либо фуросемид 10 мг + аспаркам 1 таблетка 3 раза в день.

Через 6 месяцев после проведения немедикаментозной терапии ребенок повторно госпитализирован в отделение детской кардиологии. Жалобы на головную боль несколько участились. Повышение АД выше 140/80 мм рт ст более 2 раз в неделю.

Проведено обследование:

- *Общий анализ крови* : эритро. - 4,7 Т/л; Нв - 157 г/л; лейкоц. - 4,3 Г/л; эозин. - 1%; п/я - 2%; с/я - 51%; лимф. - 36%; моно. - 10%; СОЭ - 2 мм/ч; Группа крови - IV (AB), Rh+.

- *Биохимический анализ крови* : АСТ - 0,4 ммоль/л; АЛТ - 0,41 ммоль/л; билирубин общий - 18,5 мкмоль/л; билирубин прямой - 4,6 мкмоль/л; мочевины - 3,7 ммоль/л; креатинин - 69,6 мкмоль/л; натрий - 142 ммоль/л; калий - 3,7 (3,5-5,0) ммоль/л; кальций - 0,22 (0,95-2,00) ммоль/л; серомукоиды - 0,12 ед.; СРБ - отр.; глюкоза - 5,1 ммоль/л; мочевая кислота - 502,2 мкмоль/л; общий белок - 83 г/л; холестерин - 4,14 ммоль/л; ЛПНП - 2,31 ммоль/л; ЛПВП - 1,35 ммоль/л; ЛПНП/ЛПВП - 1,71; ТГ - 1,05 ммоль/л;

- *Коагулограмма* : ф-р Виллебранда - 96%.

- *Суточный анализ мочи на катехоламины* : адреналин - 501,23 нмоль/сут (норма - 22-109 нмоль/сут); норадреналин - 184,9 нмоль/сут (норма - 136-620 нмоль/сут).

- *ЭхоКГ* : Ao 28 мм, ЛП 36 мм, КДР 55 мм, КСР 36 мм, ФВ 63%, МЖП 7,5 мм, ЗС 7,5 мм, ПЖ 23(М) мм, ЛА 23 мм, ММЛЖ 135 г. Заключение: Нормальные размеры камер сердца, аорта и легочной ствол - норма, межкамерные перегородки и клапаны сердца в норме. Врожденного порока сердца нет. Показатели сократимости левого желудочка - норма.

- *УЗИ почек и почечных артерий* : Почки нормальных размеров правая 10 см, левая 10 см, контуры ровные. Паренхима не изменена. ЧЛС не расширена. Конкрементов, кист нет.

- *ВЭМ* : ТФН - 100 Вт, критерий прекращения нагрузки - подъем САД, подъем ДАД, продолжительность пробы - 20 мин. ЧСС - 132 в мин, АД - 186/77 мм рт.ст.

- *СМАД*:

Данные за сутки

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	168	105	184	102	114
МИН	112	42	48	28	69
Среднее	139,2	68,8	76,8	70,4	92,3
STD	11,34	12,69	24,1	12,47	10,75
К вариации	8,14	18,44	31,38	17,7	11,65

Данные за день

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	168	105	184	102	114
МИН	118	46	51	28	74
Среднее	141,8	71,8	82,3	70	95,1
STD	10,17	11,75	24,06	13,42	9,30
К вариации	7,17	16,37	29,23	19,18	9,77

Данные за ночь

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
MAX	152	83	77	85	102
MIN	112	42	48	57	69
Среднее	129,8	57,6	56,7	72,0	81,7
STD	10,59	9,63	8,48	8,17	9,18
К вариации	8,16	16,7	15	11,35	11,24

Нагрузка давлением

	Сутки	День	Ночь
САД	84	84,75	93,75
ДАД	21,3	11,8	12,5

Суточный индекс САД 8,5%

Суточный индекс ДАД 19,6%

Утренний подъем САД 5,3 мм рт ст/час

Утренний подъем ДАД 6,2 мм рт ст/час

По данным СМАД в динамике наблюдается существенное ухудшение: увеличились средние цифры АД, возросла нагрузка давлением. Суточный индекс САД non-dippeR.

Диагноз: Эссенциальная артериальная гипертензия.

Дополнительно к проводимой терапии назначен арифон-ретард в дозе 1,5 мг утром ежедневно.

На фоне приема арифона состояние улучшилось. Жалобы на головную боль перестали беспокоить к концу 1 месяца терапии. Через 3 месяца гипотензивной терапии проведено контрольное СМАД:

Данные за сутки

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
MAX	150	90	132	81	104
MIN	99	40	41	30	59
Среднее	125,1	64,9	61,9	60,1	84,9
STD	11,16	11,85	15,3	8,94	10,83
К вариации	8,92	18,25	24,7	14,88	12,75

Данные за день

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
MAX	150	90	132	81	104
MIN	105	46	48	30	68
Среднее	128,3	68,34	64,81	59,93	88,31
STD	8,73	9,67	14,98	9,46	8,23
К вариации	6,8	14,15	23,12	15,79	9,32

Данные за ночь

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
MAX	128	62	65	66	66
MIN	99	40	41	45	59
Среднее	109,7	48,5	48,0	61,2	68,9
STD	8,55	6,37	7,22	6,05	6,85
К вариации	7,79	13,14	15,04	9,91	9,55

Нагрузка давлением

	Сутки	День	Ночь
САД	55,7	22,4	25
ДАД	12,8	1,7	0

Суточный индекс САД 14,5

Суточный индекс ДАД 29,0

Утренний подъем САД 10,3 мм рт ст/час

Утренний подъем ДАД 8,4 мм рт ст /час

На фоне приема арифона- ретард повышение средних цифр АД не зарегистрировано. Нормализовалась нагрузка давлением. Вариабельность АД сохранена. Вариабельность ЧСС повышена в течении суток. Циркадный профиль нормализовался по САД. В целом динамика положительная.

В клиническом примере № 3 отражено регрессирующее течение заболевания без использования гипотензивных рекомендаций у ребенка с невысоким фактором риска развития ЭАГ. Надо отметить, что у данного пациента выполнялись все рекомендации.

Клинический пример № 3

Виталий, 12 лет, находился на обследовании и лечении в отделении детской кардиологии в ноябре 2002 года с диагнозом:

Основным: Эссенциальная артериальная гипертензия I ст.

Сопутствующим: Хронический гайморит. Дискинезия желчевыводящих путей.

При поступлении жалобы на слабость, утомляемость. Головные боли на фоне повышения АД не беспокоили. Повышение АД зарегистрировано 6 месяцев назад во время прохождения мед.осмотра.

Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Дермографизм красный стойкий. Зев спокоен. Отеков нет. Тонус мышц нормальный. Нарушение осанки. Избыточная масса тела. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца не изменены. Тоны сердца ритмичные, систолический шум с максимумом во II м/р слева, ослабевает на фоне физической нагрузки, пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения. АД на левой руке - 125/68 мм рт.ст. АД на

правой руке - 130/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, при пальпации безболезненна. Рост 139 см. Вес 46 кг.

Проведено обследование:

- *Общий анализ крови* : эритроц. - 4,1 Т/л; Hb - 126 г/л; лейкоц. - 4,8 Г/л; эозин. - 3%; с/я - 35%; лимф. - 47%; моно. - 10%; СОЭ - 6 мм/ч; Группа крови - II (A), Rh+.

- *Биохимический анализ крови* : натрий - 147 ммоль/л; калий - 4,1 (3,5-5,0) ммоль/л; кальций - 1,07 (0,95-2,00) ммоль/л; мочевая кислота - 321,5 мкмоль/л; холестерин - 5,19 ммоль/л; ЛПНП - 2,72 ммоль/л; ЛПВП - 2,06 ммоль/л; ЛПНП/ЛПВП - 1,32; ТГ - 0,9 ммоль/л;

- *Коагулограмма* : МНО - 1,12 у.е.; фибриноген общий - 3,8 г/л, ф-р Виллебранда - 63%.

- *Анализ крови на гормоны* : кортизол - 729,7 нмоль/л; ТТГ - 5,9 мкМЕ/мл; Т3 - 1,6 нмоль/л; ТТГ - 5,9 мкМЕ/мл; Т3 - 1,6 нмоль/л;

- *Тест на толерантность к глюкозе* : исход - 5 ммоль/л; 60 мин - 5,5 ммоль/л; 120 мин - 4,8 ммоль/л.

- *Суточный анализ мочи на катехоламины* : адреналин - 295,11 нмоль/сут (норма - 22-109 нмоль/сут); норадреналин - 326,64 нмоль/сут (норма - 136-620 нмоль/сут).

- *Кардиоинтервалография* : исходный вегетативный тонус - гиперсимпатикотония; вегетативная реактивность - гиперсимпатикотоническая; вегетативное обеспечение деятельности - достаточное; тип реакции на ортостатическую нагрузку - гиперсимпатикотонический; восстановительный период - удлинен;

- *Клиноортостатическая проба* : вегетативное обеспечение, тип реакции на нагрузку симпатостенический.

- *ЭКГ* : Ритм синусовый, с частотой 93 в мин, Синусовая аритмия, угол альфа 86 град., переходная зона V3, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

- *ЭхоКГ* : Ао 22 мм, ЛП 26 мм, КДР 42 мм, КСР 22 мм, ФВ 79%, dS 47%, МЖП 6,6 мм, ЗС 7 мм, ПЖ 12(М) мм, ПЖ 19(В) мм, СДПЖ 30 мм рт.ст., ЛА 23 мм, ММЛЖ 128г. Заключение: Нормальные размеры камер сердца, аорта и легочной ствол - норма, межкамерные перегородки и клапаны сердца в норме. Врожденного порока сердца нет. Показатели сократимости левого желудочка - норма.

- *ВЭМ*: ТФН - 35 Вт, критерий прекращения нагрузки - продолжительность пробы - 7 мин. ЧСС - 161 в мин, АД - 160/79 мм рт.ст.

- *УЗИ почек и почечных артерий* : Почки нормальных размеров пр 7,7 см, пр 9 см, паренхиматозный слой и ЧЛС без изменений. Повышена резистивность кровотока слева. PVлев - 93 см/с; EDVлев - 26 см/с; RIлев - 0,72 у.е.; PVправ - 96 см/с; EDVправ - 33 см/с; RIправ - 0,66 у.е.

- *Окулист* : Диски зрительного нерва бледно-розовые, границы их четкие, вены темные, расширены, извиты. Артерии извиты, сужены, с-м Солюса 1-2 степени. макула и периферия б/о.

-СМАД

Данные за сутки

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД
MAX	160	95	166	122
MIN	93	52	66	67
Среднее	120	70	96	88
STD	15,7	10,67	19,39	12,68

Данные за день

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД
MAX	160	95	166	122
MIN	101	55	76	71
Среднее	124	73	105	91
STD	16,42	10,53	17,83	13,1

Данные за ночь

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД
MAX	122	77	93	91
MIN	93	52	66	67
Среднее	111	63	77	79
STD	7,35	5,89	7,42	6,08

Нагрузка давлением

	Сутки	День	Ночь
САД	56,3	29,2	53,1
ДАД	18,5	15,6	16,7

Суточный индекс САД 9,5%

Суточный индекс ДАД 13,8%

Утренний подъем САД 8,7 мм рт ст/час

Утренний подъем ДАД 6 мм рт ст /час

(95-перцентиль средних значений АД: 127/85 мм рт ст- день, 110/67 мм рт ст-ночь)

По результатам СМАД отмечено повышение средненочного САД. Повышена нагрузка давлением САД в ночное время.

Получал лечение:

1. Стол № 8, с 1 разгрузочным днем в неделю и ограничением поваренной соли.
2. Аэробные физические нагрузки не менее 40 минут в день.
3. Магнитное одеяло № 10.
4. Милдронат по 250 мг 2 раза в день в течении 1 месяца.
5. Препараты магния.
6. Фитотерапия: настойка валерианы, пустырника, боярышника по кап. на ночь по 1 месяцу каждой 3 месяца - 2 раза в год.

Рекомендации по изменению образа жизни и питанию четко выполнялись. Масса тела снизилась до 40 кг. Самочувствие нормализовалось. Повышенное АД не регистрировалось.

Повторное обследование проведено через 6 месяцев немедикаментозной терапии.

- Биохимический анализ крови : натрий - 157 ммоль/л; калий - 3,6 (3,5-5,0) ммоль/л; кальций - 0,64 (0,95-2,00) ммоль/л; холестерин - 4,31 ммоль/л; ЛПНП - 2,47 ммоль/л; ЛПВП - 1,43 ммоль/л; ЛПНП/ЛПВП - 1,73; ТАГ - 0,89 ммоль/л;
 - Суточный анализ мочи на катехоламины : адреналин - 62,56 нмоль/сут (норма - 22-109 нмоль/сут); норадреналин - 87,14 нмоль/сут (норма - 136-620 нмоль/сут).

-СМАД в динамике

Данные за сутки

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	143	90	158	64	105
МІN	76	32	70	31	49
Среднее	112,4	65,67	93,09	46,7	81,23
STD	16,13	14,83	13,72	7,08	14,91
К вариации	14,35	22,58	14,74	15,18	18,35

Данные за день

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	143	90	158	64	105
МІN	92	45	73	31	60
Среднее	118,4	71,49	96,54	46,92	87,13
STD	10,72	8,96	12,69	7,47	8,89
К вариации	9,05	12,53	13,15	16,14	10,21

Данные за ночь

	САД	ДАД	ЧСС	ПАД	СрАД
МАХ	123	76	95	53	91
МІN	76	32	70	34	49
Среднее	88,56	42,75	79,5	45,8	58,02
STD	10,95	10,44	8,10	4,82	10,37
К вариации	12,37	24,42	10,2	10,52	17,87

Нагрузка давлением

	Сутки	День	Ночь
САД	31,65	14,29	6,25
ДАД	20,25	3,2	6,25

Суточный индекс САД 15,2%

Суточный индекс ДАД 22,3%

Утренний подъем САД 14,3 мм рт ст/час

Утренний подъем ДАД 12,6 мм рт ст /час

По данным СМАД отмечается значительное улучшение – снизились средние цифры АД, нагрузка давлением снизилась до нормы.

5.2 Вариант прогнозирования течения артериальной гипертензии у подростков без использования гипотензивной терапии.

Отсутствие четких диагностических критериев, позволяющих обнаружить первичную АГ у подростков, сложность дифференциальной диагностики нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу с первичной АГ, которой часто сопутствует вегетативная дисфункция, показывают насколько важно выделить в группе подростков и лиц молодого возраста с повышенным АД тех, у кого в дальнейшем возможно развитие АГ [26]. Одним из важных вопросов, возникающих у практического врача, является вопрос о прогнозе течения артериальной гипертензии у детей и риске развития эссенциальной АГ. Прежде всего, на этот вопрос необходимо ответить с целью определения необходимости использования гипотензивных препаратов у того или иного пациента. Для идентификации группы пациентов с риском развития первичной гипертензии была сделана попытка выявить прогностические факторы.

Для выявления значимых факторов неблагоприятного течения артериальной гипертензии на фоне немедикаментозной терапии нами был использован метод пошаговой логистической регрессии, который позволил выявить факторы, сопутствующие неблагоприятному течению АГ и рассчитать соотношение шагов для каждого из этих факторов. Исходно для создания модели была взята группа показателей, которые по данным наших наблюдений и данным литературы достоверно влияют на течение АГ и возникновение осложнений.

Нами были выбраны следующие показатели:

1. Наследственная отягощенность по гипертонической болезни в семье пробанда.
2. Вариабельность САД.
3. Утренний подъем САД.
4. Суточный индекс САД.
5. ММЛЖ и индекс ММЛЖ

6. Уровень кортизола в сыворотки крови.
7. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.
8. Показатели липидного спектра: ОХ и ТГ.
9. Тип гемодинамики.
10. Катехоламины мочи.
11. Фактор Виллебранда.
12. ТФН.

В ходе динамического наблюдения на фоне терапии без использования гипотензивных препаратов пациенты были разделены на группы. В качестве критерия разделения использовался признак регрессивного или прогрессивного течения заболевания. Обучающая выборка представлена:

1 группа – подростки с неблагоприятным, прогрессирующим течением АГ, у которых через 6 месяцев применения немедикаментозных методов развилась эссенциальная АГ. (27 человек)

2 группа – лица с нормализацией АД на фоне шестимесячной немедикаментозной терапии. (26 человек)

Группа 2 выбрана в качестве референтной. Результаты логистической регрессии представлены в **таблице 39**.

В результате проведенного анализа была определена разделяющая функция. В нее вошло 4 показателя: уровень триглицеридов, фактора Виллебранда, вариабельность САД, которая определялась по стандартному отклонению, и величина суточного индекса систолического АД.

Таблица 39

Результаты логистической регрессии.

Параметры	DF (количество)	χ^2	p
Триглицериды	1	8,2127	0,0042
Фактор	1	5,0618	0,0245
STD САД	1	4,1744	0,0410
СИ САД	1	3,9050	0,0481

Параметры разделяющей функции

Параметр	DF (кол-во степеней свободы)	Коэффициент	Стандартная ошибка	χ^2	p
Константа	1	-8,3565	2,8837	8,3973	0,0038
ТГ	1	2,4617	1,1503	4,5799	0,0323
Фактор Виллебранда	1	0,0210	0,0100	4,3927	0,0361
STD САД	1	0,4824	0,2206	4,7812	0,0288
СИ САД	1	-0,2762	0,1133	5,9399	0,0148

Характеристика модели (классификация на исходной выборке).

Процент совпадения	85,9
SomeRs' D	0,718

Отношение шансов.

Параметр	Коэффициент
ТГ	11,725
Фактор Виллебранда	1,021
STD САД	1,620
СИ САД	0,759

При повышении уровня триглицеридов на 1 ммоль/л риск развития ЭАГ увеличивается в 11,7 раз. Повышение содержания фактора Виллебранда на 1% влечет повышение риска развития ЭАГ на 2%, учитывая широкий диапазон этого фактора (50-100%) , повышение даже на 10% увеличивает риск заболевания на 20%. Повышенная вариабельность систолического АД является независимым фактором риска поражения органов мишеней. И согласно нашей модели повышение вариабельности САД на 1 мм рт ст увеличивает риск неблагоприятного течения синдрома АГ на 62%. В свою очередь, снижение суточного индекса систолического АД на 1 % влечет за собой увеличение риска на 76%. Для прогнозирования формирования заболевания, учитывая все факторы риска, была сделана попытка построить модель прогноза течения синдрома АГ у подростков на фоне использования только немедикаментозных методов коррекции.

Модель:

Пусть $F = -8,3565 + \text{ТГ} \cdot 11,725 + \text{ФВ} \cdot 1,021 + \text{STD САД} \cdot 1,620 + \text{СИ САД} \cdot 0,759$;

(где F- дискриминантная функция, ТГ- триглицериды, ФВ-фактор Виллебранда, STD САД –стандартное отклонение систолического АД за сутки, СИ САД- суточный индекс систолического АД)

Тогда вероятность формирования эссенциальной АГ (P) на фоне немедикаментозных методов коррекции будет равна:

$$P = \frac{e^F}{1+e^F},$$

то есть если $P > 0,5$, вероятность развития ЭАГ более 50% и наоборот, если $P < 0,5$ вероятность развития ЭАГ невелика, вероятно синдром АГ будет носить регрессирующий характер. Точка деления 0,5.

e (основание натурального логарифма) = 2,718

Данная модель позволяет прогнозировать течение АГ, учитывая выделенные факторы риска формирования эссенциальной АГ. Безусловно, данная модель была проверена на пациентах с синдромом АГ ранее не включенных в наше исследование. Взаимоотношения между результатами прогностического теста и реальным прогрессирующим или регрессирующим развитием эссенциальной АГ продемонстрированы в **таблице 41**.

Таблица 41

Проверка модели на оставшейся выборке.

N=30

Реальное развитие событий	Прогноз развития согласно модели		
		Нормализация АД	Развитие ЭАГ
	Нормализация АД	12	1
Развитие ЭАГ	3	14	

Таким образом, чувствительность метода составила 92,3% а специфичность 82,3%.

Предложенная нами модель наряду с учетом «классических факторов риска» позволит прогнозировать риск развития эссенциальной артериальной гипертензии у подростков с повышением артериального давления для использования «индивидуальной» тактики ведения больного.

5.3 Изменения суточного профиля артериального давления на фоне лечения индапамидом.

Недостаток доказательных данных, касающихся соотношения медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, эффективности антигипертензивных препаратов, а так же возможных сроков их применения, препятствует адекватной профилактике и лечению артериальной гипертензии [7]. Высокая частота АГ у взрослых делает необходимым ранее лечение детей и подростков. Выбирая антигипертензивный препарат для длительной терапии, следует учитывать не только его эффективность, но и переносимость и безопасность. Для лечения подростков с АГ в качестве препарата первого ряда рекомендовано использовать диуретики, а в частности, индапамин с замедленным высвобождением (арифон- ретард 1,5 мг) [1,6,42].

Влияние монотерапии индапамидом в течении 3 месяцев на средние значения АД и ЧСС по данным суточного мониторирования у 22 пациентов с эссенциальной АГ приведены в **таблице 42**.

В результате проводимого лечения через 3 месяца отмечено достоверное снижение средних значений АД, как систолического, так и диастолического не зависимо от времени суток. Существенное влияние индапамида на частоту сердечных сокращений не отмечено. Одним из основных показателей эффективности терапии является снижение нагрузки давлением. Средние цифры ИВ САД снизились с $63,8 \pm 19,43\%$ до $33,8 \pm 17,41\%$ ($p < 0,00001$). Аналогичное снижение наблюдалось и при анализе нагрузки диастолическим АД ($33,8 \pm 25,8\%$ и $25,1 \pm 17,21\%$ до лечения и через 3 месяца от начала терапии соответственно).

Влияние 3-х месячной терапии индапамидом на средние значения АД, и ЧСС и нагрузку давлением ($M \pm SD$)

Время суток	Параметры	До лечения	Через 3 мес. терапии	p
Сутки	САД	132,8±6,81	125,3±6,92	0,00015
	ДАД	73,6±9,48	69,4±7,02	0,017
	ИВ САД	63,8±19,43	38,5±17,08	<0,00001
	ИВ ДАД	33,8±25,8	25,1±17,21	0,06
	ЧСС	78,3±10,17	78,1±9,50	0,39
День	САД	135,2±7,46	127,9±7,37	0,00032
	ДАД	75,9±9,7	72,0±6,74	0,022
	ИВ САД	54,4±25,03	29,9±19,79	<0,00006
	ИВ ДАД	28,9±31,69	15,8±15,17	0,04
	ЧСС	81,5±10,04	82,0±10,03	0,56
Ночь	САД	122,2±7,77	116,1±7,17	0,0004
	ДАД	62,6±9,96	60,6±8,73	0,44
	ИВ САД	57,6±28,45	31,5±22,4	0,0004
	ИВ ДАД	37,2±30,59	20,2±23,58	0,05
	ЧСС	65,8±11,73	65,5±11,43	0,39

Вариабельность АД и ЧСС на фоне терапии существенно не изменилась (табл.43). Различия не достоверны.

Влияние индапамида на вариабельность АД и ЧСС ($M \pm SD$)

Показатели	Время суток	До лечения	Через 3 мес. терапии	p
Std САД Мм рг ст	Сутки	14,3±3,26	14,1±186	0,89
	День	13,3±3,53	13,5±2,49	0,90
	Ночь	11,4±3,37	9,5±3,20	0,38
Std ДАД Мм рг ст	Сутки	12,8±3,37	13,1±2,85	0,5
	День	11,7±3,88	12,8±3,37	0,15
	Ночь	9,7±3,45	7,5±2,68	0,13
Std ЧСС Мм рг ст	Сутки	15,5±4,02	15,8±4,18	0,51
	День	14,9±4,35	14,8±4,19	0,91
	Ночь	9,4±4,47	10,5±8,17	0,73

Влияние индапамида на суточные индексы проявилась в достоверном повышении СИ уже через 3 месяца терапии (**рис.13**) Так, суточный индекс систолического АД в среднем по группе до лечения составил 8,9%, а через 6 месяцев увеличился до 11,2% ($p=0,001$), что является прогностически благоприятным признаком. Отмечено так же увеличение и средних цифр суточного индекса ДАД с 15,8% до 16,9% ($p=0,001$).

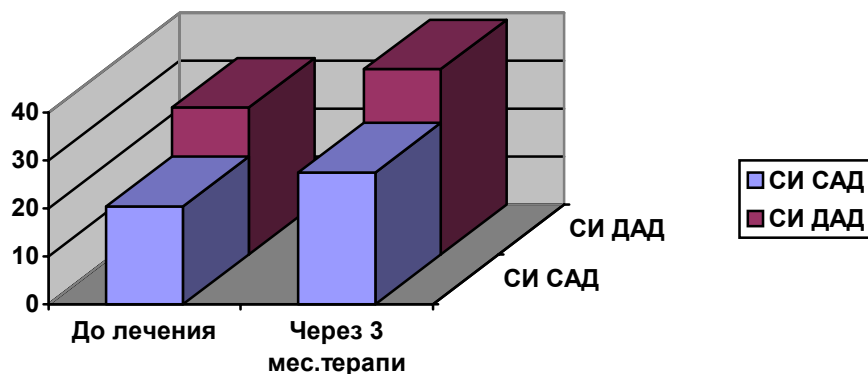


Рисунок 13. Изменение суточного индекса АД (%) на фоне терапии индапамидом.

Индивидуальный анализ показал, что 15 подростков с СИ систолического АД, который ранее характеризовался как «non-dipper» перешли в группу «dipper», а у пациентов из группы «night-riser» суточный профиль значительно улучшился. Таким образом в 68,2% случаев отмечено улучшение суточного профиля АД. Тем не менее, 3 пациентов из группы «dipper» перешли в группу «over-dipper».

Нельзя не отметить и благоприятное влияние индапамида на скорость утреннего подъема АД (рис14.). Отмечено недостоверное снижение скорости УП как САД (с $17,7 \pm 6,57$ мм рт ст/час до $15,5 \pm 6,58$ мм рт ст/час), так и ДАД (с $22,1 \pm 12,1$ мм рт ст/час до $21,2 \pm 24,9$ мм рт ст/час).

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что в результате монотерапии индапамидом с замедленным высвобождением в дозе 1,5 мг у подростков с ЭАГ отмечалась отчетливая положительная динамика показателей суточного мониторирования АД в виде снижения нагрузки давлением и нормализации циркадного профиля АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема артериальной гипертензии приобретает особую актуальность в нашей стране, лидирующей в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая то обстоятельство, что АГ берет свое начало в детском и подростковом возрасте, мы считаем целесообразным выявлять факторы риска и прогностические маркеры развития артериальной гипертензии для решения вопроса о целесообразности и сроках начала гипотензивной терапии. Развитие артериальной гипертензии происходит постепенно от периодических, «случайных» подъемов АД до его стабильного повышения, сопровождающегося многочисленными осложнениями. Стадийность развития эссенциальной АГ позволяет нам рассмотреть ее с точки зрения концепции развития патологии Корбинского Б.А. [46]. Согласно концепции непрерывности развития всех хронических заболеваний, формирование заболевания проходит ряд стадий: норма → вариант нормы → функциональное отклонение → пограничное состояние → хроническая патология → компенсация или утрата функции → инвалидность. Применяя данную концепцию к нашему исследованию можно рассматривать норму-здоровые подростки из группы контроля, как вариант нормы - «случайно» зарегистрированное незначительное повышение АД. В качестве функциональных отклонений предлагается рассматривать синдром вегетативной дисфункции по гипертоническому типу, и как его вариант, феномен «гипертонии белого халата». Лабильную артериальную гипертензию возможно интерпретировать как пограничное состояние. Это еще не истинная АГ, но и не то нарушение, которое может пройти самостоятельно без вмешательства извне. Эссенциальная АГ, в нашем исследовании, это сформировавшаяся хроническая патология. Часть подростков уже в юном возрасте имели повреждение органов-мишеней с нарушением их функции. И 2 ребенка получили инвалидность в связи со стойкой утратой трудоспособности.

Данные литературы о распространенности повышенного артериального давления в детской и подростковой популяции весьма разноречивы. Мы анализировали половозрастной состав детей и подростков, которые обратились с жалобами на повышение АД. В ходе амбулаторного приема отмечено учащение случаев АГ с увеличением возраста обратившихся. Процент детей до 3-х лет не превысил 2,8%; 4-11 лет 8,8%. Резкий рост числа случаев повышения АД зарегистрирован в подростковом возрасте. Подростки составили 80,6% всех обследованных. Причем преобладали юноши (72,5%), что было связано с более внимательным отношением врачей к этой категории граждан во время прохождения медосмотров в военкоматах. На амбулаторном этапе чаще ставился диагноз синдрома вегетативной дисфункции по гипертоническому типу (56,3%). В 9,2% случаев диагностика вызвала значительные трудности в связи с чем был выставлен предварительный диагноз – АГ неясного генеза. Метод Короткова не позволяет достоверно поставить диагноз как бы часто не измерялось АД. Для определения степени повышения артериального давления и выявления нарушений циркадного профиля всем подросткам было проведено СМАД. В целом данный метод позволил в 23,6% случаев избежать гиподиагностики, а в 18% - гипердиагностики и избежать неоправданного назначения медикаментозной терапии.

После комплексного обследования диагнозы распределились следующим образом:

Синдром вегетативной дисфункции по гипертоническому типу-37,4% (из них 41,5% с феноменом «гипертонии белого халата»);

Лабильная АГ -21,3%;

Эссенциальная АГ-15,5%;

Симптоматическая АГ -25,8%.

Среди симптоматических АГ у подростков преобладал юношеский гипоталамический синдром-55,5%.

Совпадение диагнозов по данным суточного мониторинга АД и комплексного обследования составило 81%, что является основанием использовать данную методику в качестве ведущей при верификации диагноза артериальной гипертензии. Анализ совпадения диагнозов стал возможным благодаря использования автоматизированного «Регистра артериальных гипертензий».

Анализ результатов суточного мониторинга АД позволил выявить следующие закономерности:

1. По мере стабилизации АГ отмечалось повышение средних цифр АД в течении всех суток и его максимальных пиков. Выраженная достоверность между группами выявлена по величине пульсового АД, которое в равной степени отражает повышение как систолического, так и диастолического АД.
2. В подростковом возрасте встречается преимущественно изолированная систолическая АГ. Нагрузка систолическим АД у лиц с лабильной и стабильной АГ больше в ночной период. В то время как при ГБХ при нивелировании психической составляющей в поддержании АГ во время сна, индекс времени ночью снижался.
3. Отмечено повышение вариабельности САД и ДАД, а соответственно и пульсового АД по мере прогрессирования синдрома АГ. В то время как вариабельность ЧСС снижается по мере стабилизации АД. В период сна вариабельность АД и ЧСС снижается во всех группах сравнения.
4. Для пациентов с ГБХ и лабильной АГ характерно достаточное снижение САД ночью (dipper). У 50% детей со стабильной артериальной гипертензией отмечается незначительное снижение САД в период сна, либо, его парадоксальное повышение. Снижение ДАД характеризуется как избыточное (over-dipper) у большинства подростков всех групп сравнения.

5. Скорость утреннего подъема достоверно выше у больных эссенциальной АГ, особенно диастолического, и зависит от величины АД и ЧСС в течении суток, максимальных цифр АД и его вариабельности.

При исследовании связей между геометрической моделью ЛЖ и параметрами суточного профиля АД установлены следующие клинически значимые данные. Обнаружено влияние недостаточного снижения систолического и диастолического АД в ночной период на величину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, в тоже время недостаточное снижение САД влияло и на формирование гипертрофии миокарда ЛЖ с увеличением как ММЛЖ, так и индекса ММЛЖ. Корреляционный анализ подтверждает прямую связь между толщиной стенок левого желудочка и величиной артериального давления, что согласуется с данными литературы. Согласно результатам нашего исследования для формирования гипертрофии ЛЖ наибольшее значение имели показатели САД- его средняя величина независимо от времени суток, индекс времени САД, вариабельность АД в дневной период и скорость его утреннего подъема, а также вариабельность ЧСС. Именно поэтому связь между пульсовым давлением и ММЛЖ может быть объяснена повышением систолического АД. Устойчивое повышение АД создает нагрузку на левый желудочек, в результате чего происходит постепенное увеличение размеров межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, а при прогрессировании заболевания развивается и гипертрофия миокарда. Полученные нами данные подтверждают установленную в других исследованиях связь между гипертрофией ЛЖ и показателями АД по данным его суточного мониторинга. Патологические типы ремоделирования встретились только у подростков с эссенциальной АГ, преобладала эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (13%). Установлены достоверные прямые корреляционные связи между ММЛЖ и уровнем общего холестерина сыворотки крови, уровнем фактора Виллебранда и обратная связь с содержанием адреналина в суточной моче. При этом максимальные цифры адреналина отмечены у лиц с

гипертонией белого халата и периодическими подъемами АД, а при стабилизации АД отмечалась тенденция к его снижению. Необходимо отметить и прямое влияние гиперурикемии на увеличение межжелудочковой перегородки. Патогенез гипертрофии миокарда при АД более сложный, чем может показаться на первый взгляд из-за наличия множества негемодинамических факторов: избыточный вес, дислипидемии, катехоламины, составляющие метаболического синдрома и дисфункция эндотелия, которые могут стимулировать рост сердечной мышцы.

На начальном этапе формирования артериальной гипертензии отмечено формирование гиперкинетического типа кровообращения, характеризующегося незначительным повышением сердечного выброса и минутного объема кровообращения, по сравнению с группой контроля, и уменьшении общего периферического сопротивления сосудов. В нашем исследовании отмечены наибольшие значения минутного объема кровообращения ($6,4 \pm 2,80$ л/мин) и фракции выброса ($70,9 \pm 6,4\%$) при наименьшем общем периферическом сопротивлении сосудов ($1359,21 \pm 459,05$ ед.) у подростков с лабильной АД, что характерно для гиперкинетического типа гемодинамики. По мере стабилизации артериальной гипертензии фракция выброса ($70,7 \pm 5,9\%$) и минутный объем кровообращения ($6,2 \pm 2,59$ л/мин) оставались на прежнем уровне, в то время как отмечалась тенденция к увеличению общего периферического сопротивления сосудов ($1418,24 \pm 423,1$ ед.). Данные изменения могут свидетельствовать о формировании эукинетического типа кровообращения при эссенциальной АД, что согласуется с данными литературы. Преобладание гиперкинетического типа гемодинамики при лабильной АД связано с тем, что этот тип обладает наилучшими адаптационными возможностями в условиях АД и может быть обусловлен повышением симпато-адреналовой активности. При стабильной АД происходит срыв адаптационных возможностей организма.

Толерантность к физической нагрузке была прямо пропорциональна средним цифрам АД, нагрузке повышенным давлением. Чем выше поднималось АД во время проведения СМАД, тем быстрее оно достигало критического уровня при проведении ВЭМ-пробы и, следовательно, уменьшалось время ее проведения. Выявлено отрицательное влияние избыточной массы тела, кортизола, нарушений липидного спектра сыворотки крови и повышения норадреналина на толерантность к физической нагрузке. Неадекватное повышение АД в ответ на физическую нагрузку и уменьшение времени проведения ВЭМ-пробы в связи с быстрым приростом АД может служить одним из дифференциально-диагностических признаков в дебюте АГ.

Оценивая физический статус подростков с повышением АД нельзя не отметить высокий процент подростков из группы эссенциальной АГ с гиперстеническим типом телосложения (51,9%). Ожирение в пубертатном периоде во многом обусловлено перестройкой нейроэндокринной системы, связанной с половым созреванием. У детей с избытком массы тела оно преимущественно носило «висцеральный тип». Такой тип распределения подкожно-жировой клетчатки является одним из основных маркеров неблагоприятного метаболического профиля. Избыток массы, по данным литературы, сочетается с повышением уровня кортизола крови, однако в нашем исследовании достоверная связь не отмечена. Более того, выявлена обратная достоверная связь с индексом времени САД и его максимальными подъемами. Так же выявлены прямые корреляционные связи между массой и содержанием общего холестерина и его атерогенных фракций. Выраженная дислипидемия не характерна для подростков, тем не менее, по мере стабилизации артериального давления отмечены изменения липидного спектра в виде повышения уровня общего холестерина за счет - триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Сопутствующее повышение ОХ-ЛПВП можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на выведение «атерогенных липопротеидов». В нашем исследовании отмечены прямая корреляционная

связь ОХ, ОХ-ЛПНП и ТГ не только со средними цифрами АД, но и с индексом нагрузки систолическим АД. При этом эти два показателя имели обратную корреляцию с уровнем ОХ-ЛПВП.

Нами выявлена зависимость уровня общего холестерина от содержания глюкозы в сыворотке крови. Инсулинорезистентность способствует усилению синтеза ТГ, что сопровождается и повышением общего холестерина. Повышение сахара крови и нарушение теста толерантности к глюкозе могут быть косвенными признаками синдрома инсулинорезистентности и выявлены у четверти подростков с первичной АГ. Формированию инсулинорезистентности при АГ способствует и повышенный уровень кортизола и катехоламинов так как эти гормоны являются контринсулярными.

Нарушение углеводного обмена коррелировало не только с массой тела, атерогенными фракциями холестерина, но и с уровнем фибриногена. В большинстве эпидемиологических исследований отмечена достоверная положительная корреляция между уровнем АД и содержанием фибриногена плазмы. Тем не менее, нет достоверных данных о том, что фибриноген является независимым предиктором АГ и в наших рандомизированных группах достоверной разницы по его содержанию не выявлено. Практически каждую составляющую метаболического синдрома на разных этапах развития можно считать и одной из причин, и одним из последствий метаболических сдвигов.

Выявленный нами комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений можно интерпретировать как проявление метаболического синдрома. Важным его компонентом является бессимптомная гиперурикемия, которая выявлена нами у пациентов с лабильной и стабильной АГ, причем наибольший ее уровень по группе отмечен у больных лабильной АГ. Самый высокий уровень (92,6%) маркеров метаболического синдрома имели подростки с эссенциальной АГ. Отдельные маркеры МС: повышение триглицеридов, снижение ОХ-ЛПВП, гиперурикемия, «плоский тип сахарной кривой» и висцеральный тип распределения жировой ткани выявлены у 69%

всех подростков с повышением АД. И еще 12,5% имели сформированный метаболический синдром со всеми его проявлениями.

Эндотелиальная дисфункция (диагностируемая по уровню фактора Виллебранда) выявлена в 52,3% случаев у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией, причем тяжесть ее усугублялась сочетанием с повышением уровня кортизола и дислипидемией. По мере усугубления АГ прогрессировала степень выраженности дисфункции эндотелия, которая оценивалась по росту уровня фактора Виллебранда.

Таким образом, данные, представленные в литературе, и результаты собственных исследований свидетельствуют, что уровень фактора Виллебранда является патофизиологически и клинически верифицированным маркером эндотелиальной дисфункции, позволяющим оценивать наличие нарушения функционального состояния эндотелия при повышенном артериальном давлении у подростков. Наличие взаимосвязи между фактором Виллебранда и атерогенных фракций липидов позволяет предположить о возможном влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие атеросклероза в будущем.

Изучая специфику вегетативной регуляции у подростков, мы пришли к заключению, что очень у многих пубертатный период протекает патологически- с гиперсимпатикотонической или асимпатикотонической реактивностью, нормальным или симпатикоастеническим ответом на физическую нагрузку, избыточным вегетативным обеспечением деятельности и удлинённым восстановительным периодом независимо от группы наблюдения. При симпатикотонии усиливается сократительная способность миокарда с увеличением минутного объема кровообращения, что нашло свое отражение в нашем исследовании- повышение МОК при лабильной и стабильной АГ. Психоэмоциональные и вегетативные реакции оказываются очень значимыми у пациентов с «гипертонией белого халата».

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований свидетельствуют о сложности механизмов, приводящих к развитию АГ.

Проведенный анализ позволил выявить дифференциально- диагностические критерии, наиболее часто встречающиеся при различных вариантах синдрома артериальной гипертензии.

Таблица 44

Дифференциально-диагностические критерии вариантов синдрома АГ.

ГБХ	ЛАГ	ЭАГ
Жалобы		
Множество жалоб различного характера	Часто жалобы на головную боль при повышении АД	Жалоб может не быть, повышение АД субъективно не ощущают.
Наследственность по ГБ		
отягощена	Может быть отягощена по одной линии родства	Отягощена, часто по 2 линиям родства
Масса тела		
нормальная	нормальная	Каждый второй имеет избыточную массу, висцеральный тип ожирения.
«Офисное АД»		
Повышено, может быть значительно повышено	Нормальное, либо повышенное	повышенное
Средние цифры по данным СМАД		
нормальные	Не превышают 94-перцентиль	повышены
Индекс времени гипертензии		
До 25%	25-50%	Более 50%
Вариабельность АД		
В пределах нормы	Нормальная или незначительно повышенная	повышена
Суточный индекс САД		
dipperS	dipperS	Non-dipperS
Утренний подъем АД		
нормальный	нормальный	Повышен, особенно ДАД
ММЛЖ		
нормальная	Тенденция к увеличению	Тенденция к увеличению, ГЛЖ
Тип гемодинамики		
нормальный	гиперкинетический	Гиперкинетический с тенденцией к формированию эукинетического
Геометрия левого желудочка		
нормальная	нормальная	Нормальная, либо эксцентрическая ГЛЖ
ТФН		
норма	норма	снижена
Уровень кортизола в сыворотке крови		

нормальный	Незначительно повышен	Значительно повышен
Липидный спектр сыворотки крови		
нормальный	нормальный	Тенденция к повышению ОХ, ЛПНП, ТГ, снижению ЛПВП
Нарушение углеводного обмена		
Не выявляется	Выявляется у 8%	Выявляется у 26%
Гиперурикемия		
редко	часто	часто
маркеры метаболического синдрома		
Мономаркеры 66,6%	Мономаркеры 78,3%	Мономаркеры 69% Сформированный МС 12,5%
Уровень адреналина в суточной моче		
Повышен у всех подростков		
Уровень фактора Виллебранда		
нормальный	Незначительно повышен	Значительно повышен
Ангиопатия сосудов сетчатки		
редко	Начальные проявления	Ангиопатия по гипертоническому типу

На фоне коррекции повышения АД без использования гипотензивных препаратов нами отмечена следующая динамика: при ГБХ ухудшение состояния отмечено в 22,2% случаев, а при лабильной АГ более трети (34,3%) пациентов перешли в группу стабильной АГ. При сформировавшейся АГ практически не было случаев обратного развития заболевания без использования гипотензивных препаратов.

С целью определения прогноза течения АГ без использования гипотензивных препаратов нами была сделана попытка определить параметры, позволяющие с высокой долей вероятности прогнозировать течение АГ. Такими параметрами явились: вариабельность и суточный индекс систолического АД, уровень триглицеридов и фактора Виллебранда в сыворотке крови. Методом пошаговой логистической регрессии была составлена модель прогноза АГ. При последующей проверке модели была определена чувствительность и специфичность метода. Чувствительность составила 92,3%, а специфичность 82,3%. Эти данные позволяют нам использовать данную модель в дальнейшей практике.

Значимость указанных маркеров достаточно высока, так как они, по данным нашего исследования тесно связаны с формированием стабильной АГ, выявление их доступно и они могут быть выявлены до формирования АГ, что позволит проводить коррекцию с учетом индивидуальных особенностей организма на ранних сроках формирования артериальной гипертензии.

Учитывая рекомендации, встреченные нами в литературе, данные объективного обследования, свидетельствующие о преимущественно «объем-зависимой» гипертензии в подростковом возрасте в качестве гипотензивного препарата был выбран индапамид с замедленным высвобождением в дозе 1,5 мг. Препарат принимался однократно, утром. По результатам суточного мониторинга АД наблюдалось достоверное снижение средних значений АД, нагрузки давлением, особенно систолическим в течении всех суток, нормализация суточного профиля, снижение скорости утреннего подъема АД и тенденция к уменьшению вариабельности АД.

ВЫВОДЫ

1. Изолированная систолическая артериальная гипертензия у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией встречается в 65% случаев, суточный профиль характеризуется повышением вариабельности АД, снижением вариабельности ЧСС, недостаточным снижением систолического АД в период сна («non-dipper»), либо его парадоксальным повышением.
2. Лабильная артериальная гипертензия характеризуется гиперкинетическим вариантом кровообращения без выраженных признаков ремоделирования миокарда. При эссенциальной артериальной гипертензии имеет место эукинетический тип гемодинамики и в 14,8% случаев отмечена эксцентрическая гипертрофия миокарда.
3. Гипертрофия миокарда левого желудочка при синдроме артериальной гипертензии у подростков напрямую зависит от величины АД, нагрузки систолическим АД, его недостаточного снижения в период сна, повышения вариабельности систолического АД, скорости его утреннего подъема, атерогенных фракций холестерина, фактора Виллебранда и гиперурикемии.
4. Маркеры метаболического синдрома (висцеральный тип распределения подкожно жировой клетчатки, дислипидемия, гиперурикемия) выявляются в 69% случаев у подростков с синдромом артериальной гипертензии, а при эссенциальной артериальной гипертензии 12,5% больных имеют сформированный метаболический синдром со всеми его проявлениями.
5. Эндотелиальная дисфункция, повышение уровня триглицеридов, повышение вариабельности систолического артериального давления и снижение его суточного индекса являются основными предикторами развития эссенциальной артериальной гипертензии у подростков.

6. Немедикаментозные методы коррекции повышенного АД эффективны только у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции. При эссенциальной артериальной гипертензии у подростков снижение средних цифр АД и нормализация циркадного профиля происходит при сочетании немедикаментозных методов с использованием индапамида с замедленным высвобождением в течение трех месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Подросткам с зарегистрированным повышением артериального давления во время трех измерений с интервалом 10-14 дней необходимо проводить суточное мониторирование артериального давления.
2. Для оценки прогноза течения синдрома артериальной гипертензии необходимо учитывать хронобиологические изменения суточного профиля АД, дисфункцию эндотелия и нарушение липидного спектра крови. Для расчета риска развития (P) эссенциальной артериальной гипертензии использовать формулу :

$$P = \frac{e^F}{1+e^F},$$

где $e = 2,718$; $F = -8,3565 + ТГ \cdot 11,725 + ФВ \cdot 1,021 + STD \text{ САД} \cdot 1,620 + СИ \text{ САД} \cdot 0,759$;

(ТГ-триглицериды, ФВ-фактор Виллебранда, STD САД- вариабельность систолического АД, СИ САД- суточный индекс АД)

При $P > 0,5$ вероятность развития эссенциальной артериальной гипертензии более 50% ,при $P < 0,5$ вероятность развития невелика, т.е. синдром АГ будет носить регрессирующий характер.

3. При эссенциальной артериальной гипертензии и высоком риске ее формирования наряду с немедикаментозными методами коррекции повышенного артериального давления (нормализация режима дня, отказ от курения, диета с ограничением поваренной соли) необходимо использовать индапамид с замедленным высвобождением в дозе 1,5 мг один раз в день (арифон- ретард).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов А.Г. Артериальная гипертензия у подростков мужского пола.-М., 1997.-286 с.
2. Автандилов А.Г., Асатурян А.Г. Прогностическая ценность велоэргометрической пробы в динамике артериальной гипертензии у подростков//Росс. Кардиолужурнал-2004.- №3(47).- С.68-70.
3. Агапитов Л.И. Ранняя диагностика артериальной гипертензии и профилактика гипертонической болезни у детей и подростков на основе СМАД: Автореф. дисс... канд. мед. наук .-Москва, 2000.-20 с.
4. Агеев Ф.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА 2003 год //Кардиология-2004.- № 11.- С. 50-53.
5. Агеев Ф.Т. , Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца// Сердечная недостаточность.-2002; 4: 190-5.
6. Александров А.А. Повышение артериального давления в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия)// Русский медицинский журнал. –1997.-№9.-С.559-565.
7. Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика артериальной гипертензии с детства: подходы, проблемы, перспективы//Кардиваскулярная терапия и профилактика.-2004.- 3(3).- часть II.-С.5-9.
8. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков//Российский педиатрический журнал.-1998.-№2.-С.16-20.

9. Алмазов В.А., Цырлин В.А., Маслова Н.П., Темиров А.А., Шабров А.В. Регуляция артериального давления в норме и при патологии. Л. : Наука, 1983.-160 с.
10. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Диагностика артериальных гипертоний// Ангиология и сосудистая хирургия.-2000.- том 6 № 3.-С.119-124; №1 .-С. 123-125; №2.- С.116-118;№ 3-1999.-С. 116-118; № 4-1999.-С.110-113.
11. Арабидзе Г.Г., Атьков О.Ю. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические рекомендации.- Москва, 1997.-45 с.
12. Аронов Д.М. Система «ангиотензинпревращающий фермент-ангиотензин II», атеросклероз и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента//Тер. Архив.-2000.-№ 12.-С.5-7.
13. Байкова О.А. Гормональные и гемодинамические нарушения у больных артериальной гипертензией и ожирением.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика-2004.- №1.-С. 16-23.
14. Барсуков А.В. Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у лиц молодого возраста с различной степенью стабильности гипертензионного синдрома: Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб., 2001. – 48 с.
15. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход//Сердечная недостаточность.- 2002;4(14) : 161-3.
16. Белокопьев Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей. - М.: Медицина. -1987. Т.1. 447 с.
17. Белокопьев Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей.//М., Медицина.- 1987г.- 48 с.
18. Белокопытова Н.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М. Исследование гипотензивной эффективности индапа и его влияние на структурно-функциональное изменение сердца и ауторегуляцию тонуса

- периферических артерий//Русский кардиологический журнал-2004.- № 2(46).- С.60-63.
19. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей. - Минск: Амалфея, 2000.-208с.
 20. Борьба с артериальной гипертонией. Доклад Комитета экспертов ВОЗ.-1996.-60с.
 21. Бюннинг Э. Ритмы Физиологических процессов:Пер. с нем.- М.:Медицина, 1961,С. 45.
 22. Вейн А. Н. Вегетативные расстройства у детей. – М., 1999 г.-640с.
 23. Венедиктов Д.Д. Кризис и реформа здравоохранения.-М., 1995.- 267с.
 24. Вершинина А.М. Особенности некоторых патогенетических механизмов и методы коррекции артериальной гипертонии в условиях Крайнего Севера//Дисс...д-ра. мед.наук.- Тюмень,2000.- 402с.
 25. Вилков В.Г. Технология диагностики артериальной гипертонии с использованием инструментальных методов исследования//Рукопись депонирована в Государственной центральной научной медицинской библиотеке, № Д-26023.-М.,1998.-88 с.
 26. Воробьева Е.В., Мясоедова С.Е., Жданова Л.А. Особенности нйровегетаивного статуса и личностных реакций у подростков и лиц молодого возраста, родители которых страдают первичной артериальной гипертензией//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.- 3(3).- частьII.-С. 23-26.
 27. Гапон Л.И.Жевагина И.А., Петелина Г.И. и др. Клинико-гемодинамическая характеристика артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом //Русский кардиологический журнал-2004.- №2 (46).-С. 26-29.
 28. Грачев А.В. Аляви А.Л. и др Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у

- больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца//Вестник аритмологии.-2000.-№19.- С.6-16.
29. Громбах С.М. Принципы нормирования в области гигиены детей и подростков // Гигиена и санитария.-1967.-№ 9.-С.34-39.
30. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления//Вестник аритмологии. -2000.- № 16.- С. 16-22 .
31. Гланц С. Медико- биологическая статистика. Перевод с англ. «Практика», Москва .-1999.-459 с.
32. Денисюк В.И., Иванов В.П. Новая классификация типов ремоделирования левого желудочка // Матеріали VI конгр. кардіологів України. – К.: Моріон, 2000. – С. 328.
33. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков// Педиатрия, 2003.-№ 2.- Приложение 1.-С. 1–31.
34. Долгих В.В Патогенез развития эссенциальной артериальной гипертензии у детей Восточной Сибири. Новые подходы в профилактике и коррекции: Автореф. дисс... д- ра мед. наук. - Иркутск, 1999-40 с.
35. Дроздецкий С.И., Глотова М.Е. Исследование вегетативного гомеостаза у пациентов с артериальной гипертензией//Кардиоваскулярная терапия и профилактика-2004.- 3(3)- часть II,- С.36-39.
36. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии// Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2000.-№ 3.- С. 26-30.
37. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.-М.:Медицина, 1993.- 397с.
38. Иберал А.С. и Мак-Калоун У.С. Гомеокинез — организационный принцип сложных жизненных систем // в кн.: Общие вопросы

- физиологических механизмов, под. ред. В.А.Трапезникова: М., 1970.- С. 170-181.
39. К здоровой России: политика и стратегия профилактики сердечно - сосудистых и других неинфекционных заболеваний в контексте реформ здравоохранения. Руководство по разработке. - М.: БИ, 1997.-127 с.
40. Казека Г.Р. Метаболический синдром.- Новосибирск,2000- С.6-8.
41. Карп В.П. , Катинас Г. С. Математические методы исследования биоритмов// Хронобиология и хрономедицина.-М.: Медицина , 1989.- С.29-45.
42. Кисляк О.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста//Русский медицинский журнал-2003 том 11.- № 9, С.514-517.
43. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.-СПб:3-е изд., 1999.-505с.
44. Колодина М.В. Влияние нарушений суточного профиля артериального давления на развитие кардиocereбральных поражений и их динамика на фоне антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией: Дисс...канд. мед.наук.- Томск, 2004.- 216с.
45. Конькова Н.Е., Бургал А., Длин В.В. Современные представления о ренин- ангиотензиновой системе и ее роли в регуляции артериального давления // Нефрология и диализ .-2002.- Т.3.- № 2 .-С. 243-248.
46. Корбинский Б.А. Принципы и организация компьютерного мониторинга здоровых детей как основа профилактики хронических заболеваний: Автореф дисс...док. мед. наук.- Москва, 1997.- 48 с.
47. Кузнецова О.В. Экспертная оценка морфофункционального состояния сердечно- сосудистой системы здоровых подростков 14-18 лет: Автореф. дисс. канд. мед. Наук.-Москва ,2003.- 21 с.

48. Ладонкина Е.В. Особенности суточных ритмов артериального давления у подростков с артериальной гипертензией. Тезисы докладов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2001;36.
49. Леонтьева И.В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков// Российский вестник перинатологии и педиатрии .-2002.-№ 1.-С.38-45.
50. Леонтьева А. В., Агапитов Л. И. Возможности использования метода суточного мониторирования артериального давления в детском возрасте // Сборник научных трудов. Кардиология детского возраста. – М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ. 1999.
51. Лучанинова В.Н., Агапов А.Г. Механизмы формирования артериальной гипертензии при хроническом пиелонефрите у детей и подростков-Владивосток : Дальнаука, 2003.- 220 с.
52. Мазур Е.С. , Мазур В.В., Богданова Е.К. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией с нарушенным суточным ритмом артериального давления//Кардиология.-2004.- № 11.-С. 75-76.
53. Маколкин В.И. Возможности суточного мониторирования АД в дифференциальной диагностики нейроциркуляторной дистонии и артериальной гипертензии // Кардиология. –1998.-№ 6.- С. 24-28.
54. Маколкин В.И. Особенности лечения артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях//Российский медицинский журнал.- 2002.- том 10.- № 17.
55. Малявская С.И., Торопыгина Т.А.,Триль В.Е и др. Особенности спектра липопротеидов у девочек с бессимптомной гиперурикемией//Русский кардиологический журнал.-2004.- № 1(45).-С. 33-37.

56. Марков Х.М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2001. - №2. –С 46-48.
57. Медведев В.П., Куликов А.М. Роль семейного врача в охране здоровья подростка. Особенности профилактики артериальной гипертензии //Российский семейный врач. –1999. -№1. –С. 20-25.
58. Мутафьян О.А. Артериальные гипертензии и гипотензии у детей и подростков. СПб:Невский диалект, 2002-200с.
59. Наумов В.Г. Клинико-инструментальная характеристика, дифференциальная диагностика и прогноз больных с дилатационной кардиомиопатией (результаты 15-летнего проспективного наблюдения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 36 с.
60. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы развития //Кардиоваскулярная терапия и профилактика-2004;3(3) .- часть I.-С.94-99.
61. Неленсон В.З., Пеккер Я.С., Уманский О.С. Программно-технические средства и методические аспекты анализа структуры сердечного ритма// Сборник тезисов Международного симпозиума «Вариабельность сердечного ритма: теоритические аспекты и практическое применение, Ижевск.-1996.- С. 158-159
62. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. –М. : Медицина, 1990.-159с.
63. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология : от гипотез к практике// Кардиология.-1999.-Т.39(2).-С 4-9.
64. Оганов Р.Г., Жуковский Г.С., Константинов В.В. и др. Эпидемиологические условия способствующие распространению ишемической болезни сердца среди взрослого и детского населения различных регионов страны //Кардиология.-1989.-№5.-С.56-61.

65. Ольбинская Л.Б. Особенности суточных ритмов АД и его вариабельности у подростков с АГ //Кардиология. –2003.-№ 1.-С. 40-43.
66. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П., Биохимия и физиология семейства эндотелиинов.-М:Медицина, 2000.- №6.- С. 78-85.
67. Петров В.И., Ледяев М.Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков (современные методы диагностики, фармакотерапии и профилактики). – Волгоград,1999.- 146 с.
68. Петров В.И., Ледяев М.Я. Суточное мониторирование артериального давления у подростков// Вестник аритмологии.-1999.- № 11.-С. 11-13.
69. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы//Украинский ревматологический журнал.-2000.- № 1.- С.13-18.
70. Поливода С.Н., Черепок А.А.Роль ремоделирования левого желудочка в структурно- функциональной перестройке правых отделов сердца и сосудов малого круга кровообращения у пациентов с гипертонической болезнью//Укр. Кардиологический журнал.-2001.-№2.С.22-25.
71. Преображенский Д.В. , Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии.//Русский кардиологический журнал-2004.- № 4(48), С.5-13.
72. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 4 от 24.01.2003 Положение об организации Школы здоровья для больных с артериальной гипертензией.
73. Профилактика в детские и юношеские годы сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющихся в зрелые годы : время действовать. Доклад

- комитета экспертов ВОЗ №792 / Серия технических докладов. – Женева, 1992. –112с.
74. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации / Первый доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. – Москва. 2000.- 48 с.
75. Рабцун Н.А. , Плотникова И.В. Ю Трубачева И.А. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 11-16-летних детей и подростков города Томска//Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.-2003.-№1.-С.36-40.
76. Рабцун Н.А. Особенности раннего формирования факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в г. Томске: Автореф. дис. ...канд.мед. наук. – Томск, 2000.- 20 с.
77. Рекомендации по профилактике диагностике и лечению артериальной гипертензии//Артериальная гипертензия.- 2001.- 7(1).- Приложение 4–16.
78. Ровда Ю.И. Факторы риска и их значимость в развитии артериальной гипертензии у детей: Автореф. дисс.... д-ра мед.наук.- Кемерово, 1995.-48 с.
79. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления // Сердце. – 2002. – Т.1, № 5. – С.240-243.
80. Розанов В.Б., Кошечкин В.А., Александров А.А. Роль генетических и средовых факторов в изменчивости содержания липидов у детей с разными уровнями артериального давления (семейное исследование) // Педиатрия.-1990.-№8.-С.8-13.

81. Сидоренко Б.А. Новые подходы к классификации и лечению артериальных гипертензий // *Consilium medicum*. –2000. –Т.2. - № 3.-С. 95-98.
82. Сиренко Ю.Н., Поливода С.Н., Бернадская Е.В. Ремоделирование левого желудочка у больных с ренопаренхиматозной гипертензией и возможности его коррекции с помощью антигипертензивных препаратов// *Украинский кардиологический журнал*.-1999-№ 4.-С. 44-47.
83. Сиренко Ю.Н., Сыса Л.В., Радченко А.Д. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при его гипертрофии различного генеза// *Украинский кардиологический журнал*.-2001.-№6.- С.39-42.
84. Сиренко Ю.Н., Сыса Л.В., Радченко А.Д. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при его гипертрофии различного генеза// *Украинский кардиологический журнал*.-2001.-№6.- С.39-42.
85. Сторожаков Г.И.,Верещагина Г.С.,Федотова Н.М. Функционирование эндотелия при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста // *Российский медицинский журнал*. -2004.- № 5.- С. 8-11.
86. Таболин В.А, Фадеева М.А. Кардиология детского возраста // *Учебно- методическое пособие для субординаторов – педиатров под редакцией В.А. Таболина и М.А. Фадеевой*.- Москва, 1984.- С.69-96.
87. Тепляков А.Т., Нестеров Ю.И. Первичная артериальная гипертензия// *Томск: Издательство Томского университета*,2000.- 380с.
88. Тищенко О.В. Образование оксида азота в гипертрофированном сердце: Автореферат дис.. канд. мед. наук.- Владивосток, 2002.-28 с.
89. Трисветова Е.Л. роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии// *Гедеон Рихтер А.О.*- №4.- 2001.

90. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации. Постановление правительства от 17 июля 2001 г. №540.-Москва.-38с.
91. Фроля В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения// Кардиология.-1997. - №5.- С.63-70.
92. Цыгин А.Н. Артериальная гипертензия у детей //Русский медицинский журнал. – 1998.- №9.- С. 574-578.
93. Шарандак А.П. Поражение органов- мишеней при артериальной гипертонии. Роль наследственности и среды (близнецовое исследование) // Кардиология. –2003.-№ 5.-С. 29-32.
94. Шевченко О.П., Проскуринский Е.А., Макарова С.В., Самарцев Г.А. Утренний подъем артериального давления у больных гипертонической болезнью: клиническое значение и влияние терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II- эпросартаном//Кардиваскулярная терапия и профилактика.-2004,- 3 (2).- часть I.-С. 8-15.
95. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия- причина или следствие метаболического синдрома// Русский медицинский журнал.-2001. Т-9, №2.-С. 88-92.
96. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни// Журнал сердечная недостаточность. 2002.- т.3,- № 1 (11).- С. 12-13.
97. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 49-55.
98. Шляхто Е.В., Моисеева О.М.,Лясникова Е.А.. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью.//Кардиология.-2004, № 4, с.20-25.

99. Шноля С.Э. Биологические часы: Пер. с англ.-М.: Медицина, 1964. С. 10.
100. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия 2000.- С- Пб.: Ренкор, 2001.-382 с.
101. Шутов А.Г. Артериальная податливость и суточный профиль артериального давления// Российский кардиологический журнал.-2002. – Т. 35.- № 3. С. 30-31.
102. Юшко В.Д. Гемодинамические и гуморальные механизмы артериальной гипертензии у детей в начале ее становления: Автореф. дисс. к-та мед. наук.- Минск, 1992.-48 с.
103. Якобсон Г.С. , Куимов А.Д., Антонов А.Р., Николаева А.А. Стресс, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда. -Новосибирск,-1996.-131 с.
104. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция.- Москва,: Медицина , 2000.-172 с.
105. Adrenergic signal direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland./ J.H. Stehle,N.S. Foulkes, C.A. Molina et al// Nature.-1993.-Vol.365.-P.314-320.
106. Agrati AM, Ferraro G, Colafrancesco M et al. Ambulatory blood pressure .-monitoring in the diagnosis of classical and.- Vol. ambulatory white coat hypertension. J. of Hypertension Vol. 20 (Suppl.4), June 2002, P.S232.
107. Arterial hypertension: diagnostic optimization using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view/P. Cugini, T. Kawasaki, L. Di Palma et al./Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine : 20-th International Congress of Neurovegetative Research.- Tokyo, 1992.-P. 69-88.
108. Axelrod J.The pineal gland: A neurochemical transducer// Science.- 1974.-Vol.184.-P.1341-1348.

109. Bellas R.E., Lee J.S., Sonenshein G. E. Expression of constitutive NF-kB-like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells// *J.Clin. Invest.*-1995.-Vol.96.-P. 2421-2530.
110. Bevan R.D. Effect of sympathetic denervation on smooth muscle cell proliferation in the growing rabbit ear artery. *Circ Res* 1975; 37:14-9.
111. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endotelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis*, 1999, Vol. 10, №.4. P.241-256.
112. Blann A., Seigneur M. Soluble markers of endothelial cell function. *Clin. Haemorheol. Microcirc.*, 1997,17(1):3-11.
113. Brilla C.G., Murphy R.R. The concept of cardioreparation: Part 1. Pathophysiology of remodelling // *J. cardiovasc. Risk.* – 1996. – Vol. 3. – P. 281-285.
114. Bulpitt C.J., Hodes C., Everitt M.C. The relationship between blood pressure and biochemical risk factors in a general population // *Brit.J.Prev. Soc. Med.*-1976.-Vol. 30-P.158-160.
115. Cabrera C., Bohr D. The role of nitric oxide in the central control of blood pressures// *Biochim. Biophys/ Res . Commun.* 1995. Vol. 206. P. 77-81.
116. Caradente F., Ahlgren A., Halberg F. Mesor-hypertension: hints by chronobiologists// *Chronobiologia.*-1984.-V.11.-№3/-P.189-203.
117. Casinmos Chr., Alvaris V., Varlamis G. et al.Arterial blood pressure serum lipids and cardiovascular complications in families of hypertensive children // *Acta paediatr. Scand.*-1982.-V.78.-№2.-P.235-238.
118. Celis H., Staessen J.A., Thijis L. et al. Cardiovascular risk in white- coat and sustained hypertensive patients. *J. of Hypertension* Vol. 20 (Suppl.4), June 2002, P.S256 .
119. Chen II , Prewitt R., Dowell R. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol* 1989;256:H 126-31.
120. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment

- of High Blood Pressure: the JNC 7 report. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *JAMA*. 2003; 289: 2560–2572. Erratum in: *JAMA*. 2003; 290: 197.
121. Chronobiologic assessment of human blood pressure variation in health and disease/ F. Halberg, E. Halberg, J. Halberg et al // Ambulatory Blood Pressure Monitoring.-Steinkoff-Darmstadt. -1984. – P. 137-156.
 122. Clement D.L., De Pue N., Jordanes L.J. et al //Adrenergic and vagal influences on blood pressure variability// Clin. Exp. Hypertens.-1985. Vol.7.- P.159-166.
 123. Cohn J.N. Structural basis of heart failure: ventricular remodelling and its pharmacological inhibition // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2504-2507.
 124. Cowley A.W. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. In : Topics in hypertension, ed.: Laragh J.H., New York:Yorke Medicals Books. 1980;184-200.
 125. Curry C.L., Robinson H., Brown R. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension/ Results of 6 month treatment with indapamide- Amer. J. hypertension., 1996;9: 828-832.
 126. Dambauskaite V., Klumbiene J., Zaborskis., et al. Determinants of blood pressure changes over 12-13 and 26-26 periods// Advances Med Sci.1992,5,H.76-81
 127. Delbarre B, Delbarre G. Role of prostoglandins in the antihypertensive mechanisma of indapamide. Clin Exp Hypertens.1990;12:1307.
 128. Daniels S.R. Hypertension- indused cardiac damage in children and adolescents// Blood Pressure Monitoring, 1999.-№ 4- P.165-170.
 129. Dawber T.P., Moore F.E., Mann G.V. Coronary heart disease in the Framingham Study // J. Publ. Health.-1957.-Vol. 47.-P.art 2.

130. Devereux R.B., de Simone G., Ganau A., Roman M.J. Left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications // *J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 12. – P. 117-127.
131. Dodt C., Brecking U., Derat I. et al. Plasma epinephrine and nor epinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal// *Hypertension*.-1997. Vol.30.-P.71-76.
132. Douglas P.S., Morrow R., Ioli A. et al. Left ventricular shape, after load and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1989. – Vol. 13. – P. 311-315.
133. Flynn J.T. Pharmacologic management of childhood hypertension. *Am. J Hypertens*, 2002, 15 (2), 30S–33S.
134. Folkow B/ Physiological aspects of primary hypertension . *Physiol. Rev* 1982;62:347-504.
135. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C et al . Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J.Hypertens* 1993;11:1133-7.
136. Furchgott R.F., Zawadski J.V. The obligatory role of endothelial cells in the realization of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980:373-376
137. Galderisi M., Petrocelli A., Alfeni A. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated systemic hypertension // *Amer. J. Cardiology*. – 1996. – Vol. 77. – P. 597-601.
138. Ganau A., Devereux R., Roman M., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension// *J. Amer. Coll. Cardiology*.-1992.-Vol.19.-P. 1550-1558/
139. Geisterfer A.T., Peach M.J., Owens G.K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ.Rec*.1988;62:749-756

140. Gobe G.Browning J., Howard T. et al. Apoptosis occurs in endothelial cells during hypertension- induced microvascular rarefaction. *Structur Biol* 1997;118:63- 72.
141. Gould B.A. Raftery E.B. Twenty-four-hour blood pressure control: An intra-arterial review// *Chronobiol. Int.*-1991.-Vol.8.-P.495-505.
142. Hahn A.W., Resink T.J., Scott- Burden T. et al. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. *Cell Regulation*. 1990;1:649-659.
143. Haiat R., Leroy G. Cardiovascular therapeutics. Cross-sectional analysis of major clinic trials. Editions Frison-Roche, Paris, 1999, 17-54
144. Hamdam A.D., Quist W.C., Gagne J.B., Feener E.P. Angiotensin-converting enzyme inhibition suppresses plasminogen activator inhibitor-1 expression in the neointima of ballon-injured rat aorta. *Circulation* 1996,93:1073-1078.
145. Harshfield G.A., Pickering T.G., Kleinert H.D. et al . Situational variation of blood pressure in ambulatory hypertensive patients// *Psychosom. Med.*-1982.-V.44.-P.237-245.
146. Hatle L.K., Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology: Physical principles and clinical application./ Philadelphia, 1982-588 p.
147. Hermida R.C., Calvo C., Ayla D.E. et al. Differences in the circadian variation of blood pressure between normotensive and white coat hypertensive subjects. . *J. of Hypertension* Vol. 20 (Suppl.4), June 2002,P. S227
148. Hiroshi Hirose, Ikuo Saito, Minako Tsujoka et al. The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens*, 1998, 16, 12, 2007-2012.
149. Howard B. Insulin resistance and lipid metabolism.//*Am. J.Cardiol.*-1999.-84(PtA). -28J-32J.
150. Khattar R.S., Achagya D.U., Kinsey C., Senior R. et al. Longitudinal association of ambulatory pulse pressure with left ventricular and vascular

- hypertrophy in essential hypertension // *J. Hypertens* 1997, Jul. 15:7, 737-43.
151. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 345-351.
152. Kotchen T., Havlik R. High blood pressure in the young // *Hypertension*.-1980.-№2.(Suppl.1)-P.34-42.
153. Krauss R.M., Winston M., Fletcher B.J. Obesity. Impact on Cardiovascular .
154. Krumholz H.M.,Larson M.,Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study//*J.Am. Coll.Cardiol.* 1995;25:879-884.
155. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study *N. Eng. J.Med.*-1990:322(22):1561-6.
156. Levy D., Svage D., Garrison R.I. et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy (The Framingham Heart Study) // *Amer. J. Cardiology.* – 1987. – Vol. 59. – P. 956-960.
157. Liao D., Cooper L., Cai J. et al. The prevalence and severity of white matter lesions their relationship with age, ethnicity, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC study// *Neuroepidemiology*-1997,- N16(3).-P.149-162.
158. Linsell C.R. , Lightman S.L., Mullen P.E. et al Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man//*Clin. Endocrinol. Metab.*-1985-Vol.60.-P.1210-1215.
159. Lund-Johansen P. Blood pressure and heart rate responses during physical stress in hypertension: modifications by drug treatment//*Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl B) : B10-B17.

160. Lurbe E, Redon J, Alvarez V, et al. Relationship between birth weights and awake blood pressure in children and adolescents in absence of intrauterine growth retardation.// *J Hypertens*, 1996 Aug, 9:8,787-94.
161. Luscher T. F. , Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.*, 1997;96: 442-447.
162. MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure; prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / *Lancet*. –1990. -№335.- P. 765-774.
163. Mancia G. Improving the management of hypertension in clinical practice//*J.Human Hypertens*.-1995.-Vol.9.-P.29-31.
164. Maisch B. Ventricular remodelling // *Cardiology*. – 1996. – Vol. 87 (Suppl. 1). – P. 2-10.
165. Mancera G. Ambulatory blood pressure normality: results from PAMELA study//*J.Hypertension*.- 1995; 13:12:1:1377-1390.
166. Mancia G. Parati G., Pomidossi G. et al Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans//*J.Hypertension*.-1986.-Vol.8.- P147-153.
167. Mansoor G.A. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials in Adults and Children. *Am. J Hypertens*, 2002, 15 (2), 38S–42S.
168. Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population// *Eur. Heart J*.-1999.- Vol. 20.-P. 447-455.
169. Mulvany M.J., Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Amer J Physiol* 1992;262:H 1782-7.
170. Pickering T.G. , James G.D., Boddie C, Harshfield G.A. et al. How common is white coat hypertension//*J.A.M.A*. -1998.-V. 259. P. 225-228.
171. Parati G.,Rienzo M.D., Mancia G. Neural cardiovascular regulation and 24- hour blood pressure and heart rate variability// *Ann.N. Y. Acad.Sci*.-1996.- Vol.783.- P. 47-63.

172. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19:921-30.
173. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499–511.
174. Pickering T.G., Davidson K.W., Rafey M. et al. Masked hypertension: are those with normal office but elevated ambulatory blood pressure at risk? *J. of Hypertension* Vol. 20 (Suppl.4), June 2002, P. S176.
175. Portaluppi F. et al. The Rhythms of Blood Pressure in Humans. Exogenous and endogenous components and Implications of Diagnosis and Treatment // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-1996.- Vol.783-P. 1-9.
176. Post W.S., Larson M.G., Levy D. Cardiac structural precursors of hypertension, the Framingham Heart Study *Circulation*. 1994; 90:79-185.
177. Prisant L., Carrawith A. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass// *Am. J. Hypertens*. 1990;3;81-89.
178. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study/ *H/M/ Krumholz, M. Larson, D. Levy // Am. Coll. Cardiol.* 1995;25:879-884.
179. Puddu P., Puddu G.M., Zaca F., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol.*, 2000,55:221-232.
180. Read M.A. , Whitley M.Z., Williams A. J. , Collins T. NF-kB and IκBα: an inducible regulatory system in endothelial activation// *J. Exp. Med.*-1994.- Vol.179.-P. 503-512.

181. Regrigny O., Atkinson J., Cardeville-Akkinson C, Chillon J.M. Effects of lovastatin on cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats// Hypertension.-2000.- vol.35-P.1105-11101.
182. Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiography and electrocardiography findings // Circulation. – 1981. – Vol. 63. – P. 1391-1398.
183. Relationship between cardiac function and sympathetic nervous system during exercise in patients with essential hypertension/ Yasuda M/. Nishikimi T., Arioka K et al/ /jap. Circ.j.-1998.- vol. 52, n 10.-p.1121-1131.
184. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children / Pediatrics. –1987. -№79. –p.1-25.
185. Redon J.,Campos C., Narciso M.L. et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension.1998.V.31.H.712-718.
186. Rizzoni D.,Castellano M.,Porteri E. et al. Regional structural and functional alterations before and after development of hypertension in SHR// Amer. J.Hypertes.-1994.-Vol.24.-H.1148-1153.
187. Rodrhuez L. Revilla M. Chronobiological profile of ABP and heart rate in a family group determined by automatic monitoring// GacMedmex/-1998 Jan. 134:1, 15-26.
188. Rossi M.A., Carillo S.V. Cardiac hypertrophy due to pressure and volume overload: distinctly different biological phenomena // Int. J. Cardiology. – 1991. – Vol. 31. – P. 133-142.
189. Salomaa V., Stinson V.,Kark J.D. et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIc study. Circulation,1995,V.92,P.284-290.
190. Sambrano G. R. Steinberg D. Recognition of oxidatively damaged and apoptotic cells by an oxidized low density lipoprotein receptor on mouse

- peritoneal macrophages: Role of membrane phosphatidylserine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1396-400.
191. Staessen J.A., Thijs L., Birkenhager W.H. et al. Update on the systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial. *Hypertens*, 1999, 33, 1476–1477
 192. Temple M.E., Nahata M.C. Treatment of pediatric Hypertension. *Pharmacotherapy*, 2000, 20, 140–150.
 193. Thanos D., Maniatis T. NF-kB. A lesson in family values// *Cell*.-1995. Vol.91. – P.529-532.
 194. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
 195. Thomas F., Bean K., Guize L. Et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J*, 2002, 23,528–535.
 196. Thompspon M. E., Nicolau G. ,Lakatua et al.// *Prog. Clin.Biol. Res.*- 1987.- Vol.227B.-P.79-95.
 197. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1996, 98 (4), 649–658.
 198. Vane J.R.,Angagard E.E. ,Batting R.M. Regulation function of the vascular endothelium. *New England Journal of Medicine*, 1990:323:27-36. Vergnani L., Manfredini et al. Endocrine mechanisms of blood pressure rhythms//*Ann.N.Y. Acad. Sci.*-1996.-Vol.783-P. 113-131.
 199. Verdecchia P., Schillaci G. Adverse prognostic significance of concentric remodelling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1995. – Vol. 25. – P. 871-878.

200. Weber K.T., Brilla C.B. Pathological hypertrophy and the cardiac interstitium: fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 1849-1865.

50-й и 95-й перцентили средних значений АД (мм рт. ст.) у детей и подростков в зависимости от роста (по данным суточного мониторинга)

Рост (см)	Сутки		День		Ночь	
	перцентили		перцентили		перцентили	
	50	95	50	95	50	95

Мальчики

120	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121 /73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/55	122/67

Девочки

120	103/65	113/73	111 /72	120/84	96/55	107/66
130	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

Источник: SoeRgel M.S., KiRschtein M., Busch C. et al OscillometRic twenty fouR houR ambulatory blood pResSuRe values in healthy childRen and adolescents: multicenteR tRial including 1141 subjects. J.PediatRics 1997;130:178-184.

Возраст (годы)	Индекс Кетле (25 кг/м ²)		Индекс Кетле (30 кг/м ²)	
	мужской пол	женский пол	мужской пол	женский пол
2	18,41	18,02	20,09	19,81
2,5	18,13	17,76	19,80	19,55
3	17,89	17,56	19,57	19,36
3,5	17,69	17,40	19,39	19,23
4	17,55	17,28	19,29	19,15
4,5	17,47	17,19	19,26	19,12
5	17,42	17,15	19,30	19,17
5,5	17,45	17,20	19,47	19,34
6	17,55	17,34	19,78	19,65
6,5	17,71	17,53	20,23	20,08
7	17,92	17,75	20,63	20,51
7,5	18,16	18,03	21,09	21,01
8	18,44	18,35	21,60	21,57
8,5	18,76	18,69	22,17	22,18
9	19,10	19,07	22,77	22,81
9,5	19,46	19,45	23,39	23,46
10	19,84	19,86	24,00	24,11
10,5	20,20	20,29	24,57	24,77
11	20,55	20,74	25,10	25,42
11,5	20,89	21,20	25,58	26,05
12	21,22	21,68	26,02	26,67
12,5	21,56	22,14	26,43	27,24
13	21,91	22,58	26,84	27,76
13,5	22,27	22,98	27,25	28,20
14	22,62	23,34	27,63	28,57
14,5	22,96	23,66	27,98	28,87
15	23,29	23,94	28,30	29,11
15,5	23,60	24,17	28,60	29,29
16	23,90	24,37	28,88	29,43
16,5	24,19	24,54	29,14	29,56
17	24,46	24,70	29,41	29,69
17,5	24,73	24,85	29,70	29,84
18	25	25	30	30

Значения индекса Кетле для оценки избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, соответствующие критериям ИМТ (25 кг/м²).

